

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA  
PROGRAMA DE DOCTORADO  
3042 MEDICINA



REPERCUSIÓN DE LOS FACTORES CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS EN  
LA SELECCIÓN DE LA ESPECIE CAUSAL DE CANDIDEMIA EN EL  
PACIENTE CRÍTICO ADULTO EN UN HOSPITAL TERCIARIO.

TESIS DOCTORAL

Presentada por:  
ANA MARÍA MORET CALVO

Directores:

JUAN JOSÉ CAMARENA MIÑANA  
JAVIER PEMÁN GARCÍA

VALENCIA, 2017



VNIVERSITAT D VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA  
PROGRAMA DE DOCTORADO  
3042 MEDICINA



REPERCUSIÓN DE LOS FACTORES CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS EN  
LA SELECCIÓN DE LA ESPECIE CAUSAL DE CANDIDEMIA EN EL  
PACIENTE CRÍTICO ADULTO EN UN HOSPITAL TERCIARIO.

TESIS DOCTORAL

Presentada por:  
ANA MARÍA MORET CALVO

Directores:

JUAN JOSÉ CAMARENA MIÑANA  
JAVIER PEMÁN GARCÍA

VALENCIA, 2017



**D. Juan José Camarena Miñana**, doctor en Medicina, profesor titular de Universidad del Departamento de Microbiología i Ecología en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València y facultativo especialista en Microbiología y Parasitología del Hospital Universitario Dr. Peset. y **D. Javier Pemán García**, doctor en Medicina, profesor asociado asistencial de Microbiología del Departamento de Microbiología i Ecología en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universtat de València y facultativo especialista de Microbiología y Parasitología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo titulado: **“Repercusión de los factores clínicos y microbiológicos en la selección de la especie causal de candidemia en el paciente crítico adulto en un hospital terciario”**, realizado por **Dña. Ana M<sup>a</sup> Moret Calvo**, reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa para optar al título de Doctor en Medicina por la Universitat de València.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Valencia a veinte de Febrero de dos mil diecisiete.

Fdo:

Dr. Juan José Camarena Miñana.

Fdo:

Dr. Javier Pemán García.



## AGRADECIMIENTOS

A la vida,

“... que me ha dado tanto...”

V. Parra (1917-1967)

Realizar este trabajo ha supuesto para mi un gran reto que no hubiera sido posible sin el apoyo y la ayuda infinitos del Dr. Javier Pemán, piedra angular de esta Tesis Doctoral, al que tengo que agradecersele TODO. Muchas gracias por haber confiado en mi para llevar a cabo este proyecto, por todo lo que me has enseñado, por todo el tiempo que le has dedicado, por tu rigor y tu exactitud, por tu paciencia y generosidad, por no haber perdido la fe en mi ni en este trabajo incluso en los momentos más duros, por tu cariño y tu amistad. La verdad es que haberte conocido y haber tenido el honor de realizar esta Tesis Doctoral contigo es una de las cosas por las que estaré eternamente agradecida.

Al Dr. Camarena, por su ayuda y sus consejos, por su solidez y meticulosidad.

A la Dra. Cantón, por todo el apoyo, el cariño y el tiempo que también me ha dedicado, por todo lo que me ha enseñado y la pasión por el tema que me ha transmitido. A Alba Ruiz, por su ayuda, sus ánimos y su amistad.

A Victoria Fornés Ferrer, estadística del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, por su colaboración en el análisis de datos y su gran paciencia.

A la Dra. Argente, jefa de Servicio de Anestesiología y Reanimación y a los que han sido y son los coordinadores y jefes de la Unidad de Reanimación durante estos años pasados y en la actualidad, el Dr. Vicente, Dr. Ramos, Dr. Chiveli, Dra. Vicente y Dr. Porta, por su confianza en mi y porque haber contado conmigo para trabajar en La Fe y en Reanimación, supone para mi haber cumplido un sueño, una satisfacción que me anima a intentar mejorar cada día y me ilusiona para emprender nuevos retos, como este.

A los compañeros y amigos que me han animado en el desarrollo de este proyecto y que son para mi ejemplo de profesionalidad, en especial a Paula Pérez Caballero,

Anabel Aleixandre, M. Ángeles Ferre, Azucena Pajares, Nacho Moreno, Pilar Justo y Anabel Sánchez, por el entusiasmo, el apoyo y la valoración que siempre me transmiten. Al Dr. Torres Beneyto, por sus sabios consejos y cariño.

A mis amigas, esa maravillosa familia elegida, fuente inagotable de apoyo, afecto, valoración y energía.

A mis padres y mi hermana, mis incondicionales, modelo para mi de superación, trabajo, entrega y ejemplaridad. Los cimientos sobre los que me apoyo y que siempre me ayudan a afrontar mis retos y a no desfallecer .

A todos, a la vida, muchas gracias.

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** Las micosis invasoras son infecciones emergentes asociadas a elevada morbi-mortalidad en pacientes críticos, siendo la candidiasis invasora (con o sin candidemia asociada) la más frecuente en todas las latitudes. Los pacientes ingresados en Unidades de Críticos (UC), debido a sus enfermedades de base y al desarrollo de técnicas diagnósticas y terapéuticas cada día más agresivas, tienen un elevado riesgo de presentar candidiasis invasora. Aunque *Candida albicans* es el agente etiológico de candidemia más habitual en todos los hospitales, en las últimas décadas se ha observado un aumento en la incidencia de especies *no albicans*. Este cambio en la etiología de la candidemia también ha sido observado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe (HUP La Fe) donde existe una elevada incidencia de *Candida parapsilosis*.

**OBJETIVOS:** Analizar la incidencia y el agente causal de candidemia en las UC del HUP La Fe. Valorar los factores de riesgo asociados a la candidemia por *C. parapsilosis* frente a otras especies de *Candida* y el tratamiento y evolución de la misma.

**METODOLOGÍA:** Análisis retrospectivo y observacional de los pacientes adultos con candidemia ingresados en las UC del HUP La Fe desde 2005 a 2013.

**RESULTADOS PRINCIPALES:** En las UC del HUP La Fe la incidencia de candidemia fue mayor que la encontrada en otras UC del país (2,32-13,6/1000 pacientes/año en UCI 3,5-10,7/1000 pacientes/año en Reanimación y 19,2-52,6/1000 pacientes años en Quemados), y los principales agentes causales fueron *C. parapsilosis* (56,8%) y *C. albicans* (25,2%). Los únicos factores de riesgo que se asociaron de forma estadísticamente significativa a esta especie fueron la estancia prolongada en UC, la inmunosupresión y haber recibido tratamiento antifúngico empírico. El antifúngico elegido de forma empírica no condicionó la emergencia de una u otra especie de *Candida*. *C. parapsilosis* se asoció a una menor mortalidad ( $p=0,049$ ) que otras especies de *Candida*.

**CONCLUSIONES:** La incidencia de candidemia en las UC del HUP La Fe es mayor a la encontrada en otros centros durante el periodo estudiado. El agente etiológico principal de candidemia en nuestro centro es *C. parapsilosis*. La candidemia por *C. parapsilosis* se asocia a estancia prolongada en UC, inmunosupresión y a haber recibido tratamiento antifúngico previo. La mortalidad global de los pacientes con

candidemia es muy elevada, aunque la candidemia por *C. parapsilosis* se asocia a una menor mortalidad.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Invasive mycoses are emerging infections associated with high morbidity and mortality in critically ill patients. Invasive candidiasis, with or without associated candidemia, is the most frequent invasive mycoses worldwide. Patients from Intensive Care Units, due to baseline pathology and the development of invasive diagnosis tests and treatments, are in high risk for the development of invasive candidiasis. Although *Candida albicans* is the most frequent etiological agent in every hospital, in last decades it has been observed a rise in the incidence of *non albicans* species. This change in the epidemiology in candidemia has also been observed in Hospital Universitario y Politécnico La Fe (HUP La Fe), where there is a high incidence of *Candida parapsilosis*.

**OBJECTIVES:** Analyze the incidence and etiological agents of candidemia in the Intensive Care Units (ICU) of HUP La Fe. To assess risk factors associated with *C. parapsilosis* candidemia comparing to those from other *Candida* species and to the treatment received and candidemia episode outcome.

**METHODS:** Observational and retrospective analysis of adults patients with candidemia in the ICU of HUP La Fe from 2005 to 2013.

**MAIN RESULTS:** The incidence of candidemia was 2,32-13,6/1000 patients/year in medical ICU, 3,5-10,7/1000 patients/year in surgical ICU and 19,2-52,6/1000 patients/year in Burnt ICU. *C. parapsilosis* (56,8%) and *C. albicans* (25,2 %) were the main etiological agents. Long ICU stay, immunosuppression and empirical antifungal treatment were the risk factors associated to *C. parapsilosis* candidemia. The empirical antifungal treatment selected was not link to the emerging *Candida* spp. *C. parapsilosis* was associated to a lower mortality ( $p=0,049$ ) than other *Candida* species.

**CONCLUSIONS:** The incidence of candidemia in the HUP La Fe ICUs is higher than that one found in other Spanish ICUs in the same period of time. *C. parapsilosis* is the main agent of candidemia in our ICUs. Candidemia by *C. parapsilosis* is related to long ICU stay, immunosuppression and previous empirical antifungal treatment. Global mortality of patients with candidemia is very high, but candidemia by *C. parapsilosis* is associated to a lower mortality.



## RESUM

**ANTECEDENTS:** Les micoses invasores són infeccions emergents associades a una elevada morbi-mortalitat en pacients crítics, sent la candidiasi invasora (amb o sense candidèmia associada) la més freqüent en totes les latituds. Els pacients ingressats en Unitats de Crítics (UC), degut a les seues malalties basals y al desenvolupament de tècniques diagnòstiques y terapèutiques cada vegada més agressives, tenen un alt risc de presentar candidiasi invasora. Malgrat que *Candida albicans* és el agent etiològic més habitual en tots els hospitals, en les últimes dècades s'ha observat un augment en la incidència d'espècies *no albicans*. Aquest canvi en la etiologia de la candidèmia també s'ha observat en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe (HUP La Fe), on existeix una elevada incidència de *Candida parapsilosis*.

**OBJECTIUS:** Analitzar la incidència i l'agent causal de candidèmia en les UC del HUP La Fe. Valorar els factors de risc associats a la candidèmia per *C. parapsilosis* front a altres espècies de *Candida* i valorar el tractament i evolució de la mateixa.

**METODOLOGIA:** Anàlisi retrospectiu i observacional dels pacients adults amb candidèmia ingresats en les UC del HUP La Fe des de 2005 a 2013.

**RESULTATS PRINCIPALS:** En les UC del HUP La Fe la incidència de candidèmia va ser major a la trobada a altres HUP del país (2,32-13,6/1000 pacients/any a la UC1, 3,5-10,7/1000 pacients/any a Reanimació i 19,-52,6/1000 pacients/any a la Unitas de Cremats), i els principals agents causals van ser *C. parapsilosis* (56,8%) i *C. albicans* (25,2%). Els únics factors de risc que s'associaren de forma estadísticament significativa a aquesta espècie van ser la estància prolongada en UC, la immunosupressió y haver rebut tractament antifúngic empíric. L'antifúngic triat de forma empírica no va condicionar l'emergència d'una o altra espècie de *Candida*. *C. parapsilosis* es va associar a una menor mortalitat ( $p=0,049$ ) que altres espècies de *Candida*.

**CONCLUSIONS:** La incidència de candidèmia en les HUP La Fe es major a la trobada a altres centres durant el període estudiat. L'agent etiològic principal de candidèmia en el nostre centre és *C. parapsilosis*. La candidèmia per *C. parapsilosis* s'associa a l'estància prolongada en UC, immunosupressió i haver rebut tractament antifúngic empíric previ. La mortalitat global del pacients amb candidèmia és molt

elevada, malgrat que la candidèmia per *C. parapsilosis* s'associa a una menor mortalitat.

## ÍNDICE.

### ABREVIATURAS.

### ÍNDICE DE TABLAS.

### ÍNDICE DE FIGURAS.

<b>I. INTRODUCCIÓN.</b>	1
<b>I. 1. El género <i>Candida</i>.</b>	3
I.1.1. Mecanismos de transmisión, virulencia y patogenicidad de <i>Candida</i> spp.	4
I.1.2. Biopelículas: formación y repercusión clínica.	6
<b>I.2. Epidemiología de la infección fúngica.</b>	8
I.2.1. Resultados de los últimos estudios epidemiológicos realizados en España.	10
I.2.2. Repercusión clínica y económica de la infección por <i>Candida</i> spp.	15
<b>I.3. Población de riesgo para desarrollar candidiasis invasora.</b>	17
I.3.1. Factores predisponentes para la infección por <i>Candida</i> spp.	17
<b>I.4. Métodos diagnósticos y estudio de la sensibilidad a antifúngicos.</b>	20
<b>I.5. Candidiasis invasora en pacientes críticos.</b>	23
I.5.1. Formas de presentación clínica.	24
I.5.2. Factores de riesgo de candidemia específicos de pacientes ingresados en UC.	25
I.5.3. Fisiopatología de la infección por <i>Candida</i> spp.	26
I.5.4. Escalas de valoración del riesgo de candidemia.	28
<b>I.6. Tratamiento de las candidemias.</b>	29
I.6.1. Modalidades de tratamiento en función de la certeza de infección.	30
I.6.2. Fármacos antifúngicos.	31
I.6.3. Resistencia a los antifúngicos.	40
I.6.4. Duración del tratamiento antifúngico.	40

I.6.5. Elección del antifúngico.	41
I.6.6. Otros aspectos del tratamiento de la candidemia en UC.	42
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.</b>	45
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	49
<b>III.1. Descripción del entorno. Características del centro.</b>	51
<b>III.2. Diseño del estudio.</b>	52
III.2.1. Sujetos del estudio.	52
III.2.2. Recogida de la información.	53
III.2.3. Variables.	53
III.2.4. Procesamiento de los hemocultivos, identificación del agente causal y estudio <i>in vitro</i> de la sensibilidad antifúngica.	57
III.2.5. Definiciones.	60
III.2.6. Estimación de la incidencia.	62
<b>III. 3. Análisis estadístico.</b>	62
<b>IV. RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL.</b>	65
<b>IV.1. Características demográficas e incidencia de los casos detectados.</b>	67
IV.1.1. Episodios detectados.	68
IV.1.2. Incidencia.	68
IV.1.3. Características demográficas de los casos.	70
IV.1.4. Distribución temporal de las especies de <i>Candida</i> aisladas en las UC.	72
<b>IV.2. Características clínicas y factores de riesgo.</b>	77
<b>IV.3. Resultados microbiológicos.</b>	88
IV.3.1. Estudios de sensibilidad.	90
<b>IV.4. Especies de <i>Candida</i> y factores de riesgo.</b>	98
<b>IV.5. Medidas terapéuticas.</b>	102

<b>IV.6. Evolución de los casos.</b>	105
<b>V. CONCLUSIONES.</b>	113
<b>VI. BIBLIOGRAFÍA.</b>	117
<b>VII. ANEXOS.</b>	135
VII.1. ANEXO 1. Documentación del Comité de Ética e Investigación Sanitaria del HUP La Fe.	137
VII.2. ANEXO 2. Escala APACHE II.	142
VII.3. ANEXO 3. Escala SOFA.	142
VII.4. ANEXO 4. Análisis estadístico.	143



## **ABREVIATURAS.**

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ADVP: adicto a drogas vía parenteral.

AF: antifúngico.

ATB: antibiótico.

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*.

BAS: broncoaspirado.

BAL: lavado broncoalveolar.

BG: betaglucano.

CEA: análisis de coste-efectividad.

CI: candidiasis invasora

CLSI: *Clinical Laboratory Standards Institute*.

CMA: análisis de minimización de costes.

CMI: concentración mínima inhibitoria.

CVC: catéter venoso central.

ECMO: oxigenador de membrana extracorpórea.

ECV: punto de corte epidemiológico.

EFI: enfermedad fúngica invasora.

ELISA: ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas.

ENVIN: Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial.

EPICO: Estudio de Prevalencia de Infecciones en UCI.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESCMID: *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

FMO: fallo multiorgánico.

HUP La Fe: Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

IDSA: *Infectious Diseases Society of America*.

IFI: infección fúngica invasora.

IQR: rango intercuartílico.

IRC: insuficiencia renal crónica.

MALDI\_TOF: *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight*.

NPT: nutrición parenteral.

PAFE: Efecto postantifúngico.

PCR: proteína C reactiva.

PCT: procalcitonina.

Rea: Reanimación o UCI postquirúrgica.

SD: desviación estándar.

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.  
SNC: sistema nervioso central.  
SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.  
SYO: Sensititre YeastOne.  
TCE: Traumatismo craneoencefálico.  
TCRR: Terapias continuas de reemplazamiento renal.  
TOS: Trasplante de órgano sólido.  
TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos.  
UC: Unidades de Críticos  
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.  
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.  
VM: ventilación mecánica.

## ÍNDICE DE TABLAS.

**Tabla I.1.** Distribución de especies de *Candida* causantes de candidemia [número (%)] por Comunidades Autónomas.

**Tabla I.2.** Factores y enfermedades de base predisponentes para desarrollar candidemia.

**Tabla I.3.** Factores de riesgo específicos asociados a cada especie de *Candida*.

**Tabla I.4.** Clasificación de los antifúngicos según su diana y mecanismo de acción.

**Tabla I.5.** Diferencias entre las equinocandinas disponibles en la actualidad.

**Tabla III.1.** Puntos de corte clínicos de los diferentes fármacos antifúngicos para las principales especies de *Candida* adoptados por el CLSI.

**Tabla III.2.** Puntos de corte epidemiológicos de las diferentes especies de *Candida* para los principales antifúngicos.

**Tabla IV.1.** Número de ingresos anuales en cada UC.

**Tabla IV.2.** Tiempo de estancia media anual (días) en cada UC.

**Tabla IV.3.** Candidemias registradas por año en cada UC del HUP La Fe.

**Tabla IV.4.** Características demográficas en el día 0 de los 234 pacientes con candidemia.

**Tabla IV.5.** Características clínicas de los 234 pacientes con candidemia.

**Tabla IV.6.** Incidencia de los factores de riesgo asociados a candidemia.

**Tabla IV.7.** Media y rango intercuartílico de días de ingreso previo a la candidemia en las 3 UC.

**Tabla IV.8.** Incidencia de factores de riesgo asociados a candidemia analizados de forma específica en cada UC.

**Tabla IV.9.** Especies aisladas en los hemocultivos en los pacientes con candidemia.

**Tabla IV.10.** Especies aisladas en los episodios de candidemia mixta.

**Tabla VI.11.** Sensibilidad *in vitro* de los aislados de *Candida* spp. a los 9 antifúngicos ensayados.

**Tabla IV.12.** Características demográficas de los 234 pacientes con candidemia en relación con las principales especies aisladas.

**Tabla IV.13.** Principales características clínicas de los pacientes con candidemia en función de la especie aislada.

**Tabla IV.14.** Factores de riesgo de candidemia en relación con las principales especies aisladas (el porcentaje se expresa en función del peso sobre el factor de riesgo).

**Tabla IV.15.** Características microbiológicas de las diferentes especies de *Candida*.

**Tabla IV.16.** Medidas terapéuticas establecidas a los pacientes con candidemia

**Tabla IV.17.** Evolución de los pacientes con candidemia durante el primer mes.

## ÍNDICE DE FIGURAS.

**Figura I.1.** Aspecto microscópico de *C. albicans*, apreciándose pseudohifas, clamidosporas y blastosporas (Examen en fresco, 400 X)

**Figura I.2.** Esquema de los mecanismos de patogenicidad de *C. albicans*.

**Figura I.3.** Biopelícula de *C. albicans* vista con microscopía electrónica.

**Figura I.4.** Distribución (%) de las principales especies de *Candida* causantes de candidemia en los últimos estudios multicéntricos publicados en diferentes países.

**Figura I.5.** Distribución (%) de las principales especies de *Candida* causantes de candidemia en UC según los últimos estudios epidemiológicos realizados en España.

**Figura I.6.** Distribución de las especies de *Candida* (%) causantes de candidemia según los últimos estudios epidemiológicos realizados en España.

**Figura I.7.** Distribución de las especies de *Candida* (%) causantes de candidemia según los últimos estudios epidemiológicos realizados en la Comunidad Valenciana.

**Figura I.8.** Imagen de fondo de ojo característica de una endoftalmitis por *Candida* spp. mostrando lesiones coriorretinianas peripapilares blancas con bordes algodonosos.

**Figura I.9.** Estrategias de tratamiento antifúngico en función de la certeza diagnóstica (Adaptado de Zaragoza y col.).

**Figura I.10.** Estructura química de la anfotericina B.

**Figura I.11.** Estructura química del fluconazol.

**Figura I.12.** Estructura química del voriconazol.

**Figura I.13.** Caspofungina.

**Figura I.14.** Micafungina.

**Figura I.15.** Anidulafungina.

**Figura IV.1.** Tasa de incidencia anual (/1000 pacientes) de candidemia en Reanimación y UCI del HUP La Fe.

**Figura IV.2.** Distribución en número absoluto de las especies de *Candida* causantes de candidemia en las UC durante el periodo estudiado.

**Figura IV.3.** Distribución de las principales especies de *Candida* en la Unidad de Reanimación.

**Figura IV.4.** Distribución de los episodios de candidemia causados por las principales especies de *Candida* en UCI.

**Figura IV.5.** Número medio de días de ingreso de los pacientes con candidemia en UCI y Reanimación.

**Figura IV.6.** Número medio de días de ventilación mecánica (VM) en los pacientes con candidemia, analizado de forma específica en la UCI y en Reanimación.

- Figura IV.7.** Distribución de los pacientes por UC en función del APACHE II al ingreso.
- Figura IV.8.** Distribución de los pacientes por UC en función del APACHE II el día de la candidemia.
- Figura IV.9.** Distribución de los pacientes por UC en función del SOFA el día del ingreso.
- Figura IV.10.** Distribución de los pacientes por UC en función del SOFA el día de la candidemia.
- Figura IV.11.** Evolución de la mortalidad de los pacientes con candidemia en UCI y Reanimación.
- Figura IV.12.** Curva de Kaplan-Meier en la que se analiza la supervivencia a los 120 días de los pacientes con candidemia en las tres UC incluidas en el estudio.
- Figura IV.13.** Curva de Kaplan-Meier en la que se analiza la supervivencia de los pacientes con candidemia causada por *C. parapsilosis* comparándola con el resto de especies *Candida*.
- Figura IV.14.** Curva de Kaplan-Meier en la que se analiza la supervivencia de los pacientes con candidemia causada por las dos especies más prevalentes en las UC (*C. parapsilosis* y *C. albicans*).
- Figura IV.15.** Curva de Kaplan-Meier en la que se analiza la supervivencia de los pacientes con candidemia causada por *C. parapsilosis sensu stricto* y *C. orthopsilosis*.



**REPERCUSIÓN DE LOS FACTORES CLÍNICOS Y  
MICROBIOLÓGICOS EN LA SELECCIÓN DE LA ESPECIE  
CAUSAL DE CANDIDEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO ADULTO  
EN UN HOSPITAL TERCIARIO.**



## **I. INTRODUCCIÓN.**



## I. 1. EL GÉNERO *CANDIDA*.

El género *Candida* está compuesto por más de 160 especies de hongos levaduriformes que pertenecen a la microbiota normal del *Homo sapiens*, localizándose habitualmente en la mucosa de la cavidad oral, gastrointestinal y vaginal<sup>1,2,3</sup>. La infección causada por estos patógenos eucariotas se denomina candidiasis, y puede producir un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde candidiasis superficiales, que afectan a piel y mucosas, hasta graves candidiasis invasoras, incluyendo la candidemia, como se denomina el aislamiento de *Candida* spp. en hemocultivos<sup>4</sup>.

*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei* suponen el 95% de todos los aislamientos de *Candida*. *C. albicans* sigue siendo la especie más aislada en todo el mundo (65%), aunque ha ido disminuyendo en frecuencia en contraposición a *C. parapsilosis* y *C. glabrata*. La distribución local de las especies depende de diversos factores, como área geográfica, enfermedad de base, estatus inmunitario o presión antifúngica<sup>5</sup>.

Las diferentes especies del género se diferencian e identifican por su morfología colonial y microscópica (Figura I.1), los patrones de asimilación e hidrólisis de carbohidratos, su crecimiento en medios cromogénicos y por sus diferentes características proteínomicas y genómicas.



**Figura I.1.** Aspecto microscópico de *C. albicans*, apreciándose pseudohifas, clamidosporas y blastosporas (Examen en fresco, 400 X)

Actualmente *C. parapsilosis* se considera un complejo formado por 3 especies distintas, *Candida parapsilosis sensu stricto*, *Candida orthopsilosis* y *Candida metapsilosis*<sup>6,7</sup>. Fenotípicamente *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis* son indistinguibles de *C. parapsilosis*, por lo que son necesarios estudios genotípicos o proteómicos para su identificación<sup>8,9</sup>. Al realizar estos estudios, se ha comprobado que un 1% y un 10% de las infecciones o colonizaciones atribuidas a *C. parapsilosis* por test bioquímicos convencionales son en realidad producidas por *C. metapsilosis* y *C. orthopsilosis* respectivamente<sup>10</sup>. Se han encontrado diferencias epidemiológicas entre ellas. En un estudio en el que se analizó la virulencia de las 3 especies, se concluyó que *C. parapsilosis sensu stricto* y *C. orthopsilosis* tenían un grado similar de virulencia, mientras que *C. metapsilosis* producía un daño menor<sup>11</sup>, también se comprobó que la capacidad de adherencia era menor para *C. metapsilosis* y similar en *C. parapsilosis sensu stricto* y *C. orthopsilosis*<sup>10</sup>.

#### I.1.1. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN, VIRULENCIA Y PATOGENICIDAD DE *CANDIDA* SPP.

En el desarrollo de una candidiasis invasora se han descrito 2 tipos de mecanismos de transmisión:

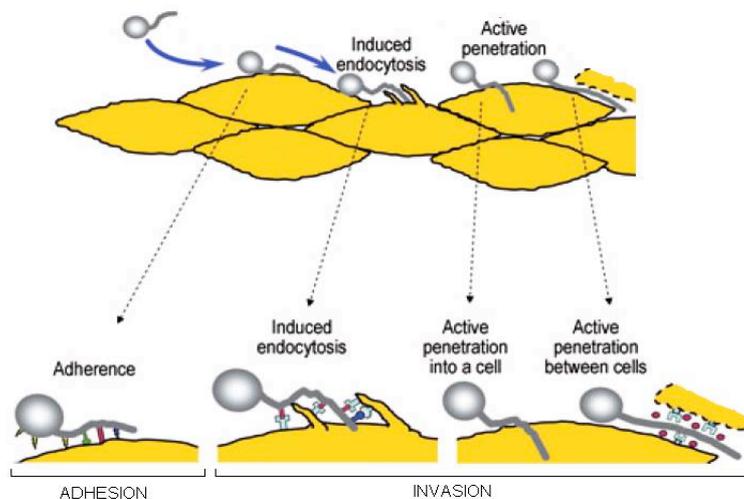
- a) La transmisión **endógena**, previa colonización de piel o mucosas, se origina por el sobrecrecimiento de *Candida* en sus localizaciones habituales y su posterior extensión y diseminación debido a déficits inmunitarios del huésped. Constituye la principal fuente de infección por *Candida* spp.<sup>1</sup>.
- b) La transmisión **exógena** se produce a través de las manos del personal sanitario, otros pacientes, la comida o los materiales médicos infectados<sup>12,13</sup>.

La patogenicidad de *Candida* se atribuye a ciertos factores de virulencia, entre los que destacan<sup>14,15</sup>:

- a) Habilidad para evadir las defensas del huésped.
- b) Capacidad de adherencia a los tejidos.

- c) Capacidad de formación de biopelículas (en los tejidos del huésped y en dispositivos médicos).
- d) Capacidad de producción de enzimas hidrolíticas que pueden dañar los tejidos, como proteasas, fosfolipasas y hemolisinas.

*C. albicans* ha sido la especie más estudiada, conociéndose relativamente poco de la patogenicidad de otras especies. La virulencia de *C. albicans* se basa en el reconocimiento del huésped, que le permite, gracias a su capacidad de adherencia, unirse a sus células y proteínas. Inicialmente, se produce una fijación mediada por factores no específicos, tales como la hidrofobicidad y las fuerzas electrostáticas y posteriormente se producen adhesinas específicas, presentes en la superficie del hongo, que reconocen ligandos como proteínas, fibrinógeno y fibronectina<sup>16</sup> (Figura I.2). Además, también se adhiere a materiales biológicos, implantes y catéteres, en los que puede producir biopelículas que le confieren una mayor resistencia a los antifúngicos<sup>14,17</sup>.



**Figura I.2.** Esquema de los mecanismos de patogenicidad de *C. albicans* (obtenida de [jdr.sagepub.com](http://jdr.sagepub.com)).

Las enzimas hidrolíticas extracelulares juegan un rol importante en la adherencia, penetración tisular, invasión y destrucción de los tejidos del huésped. Las más importantes son las proteasas y fosfolipasas. Diez isoenzimas proteinasas aspárticas (sap) son las responsables de la actividad proteinasa de *C. albicans*, y también han sido descritas en *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *Candida guilliermondii*<sup>18</sup>. En varios estudios se ha relacionado el

aumento en la síntesis y actividad de las enzimas hidrolíticas extracelulares con un aumento de la capacidad patogénica de las levaduras, asociándose a signos clínicos de candidiasis grave<sup>19</sup>.

Las lipasas extracelulares producen la digestión de lípidos para la adquisición de nutrientes, adhesión a las células del huésped y tejidos, iniciación inespecífica de la respuesta inflamatoria mediante la afectación de células del sistema inmune y “auto-defensa” a expensas de la destrucción de la microflora competitiva. Gacser *et al.* demostraron en 2007 que los inhibidores de la lipasa reducían significativamente el daño tisular durante la infección<sup>16</sup>.

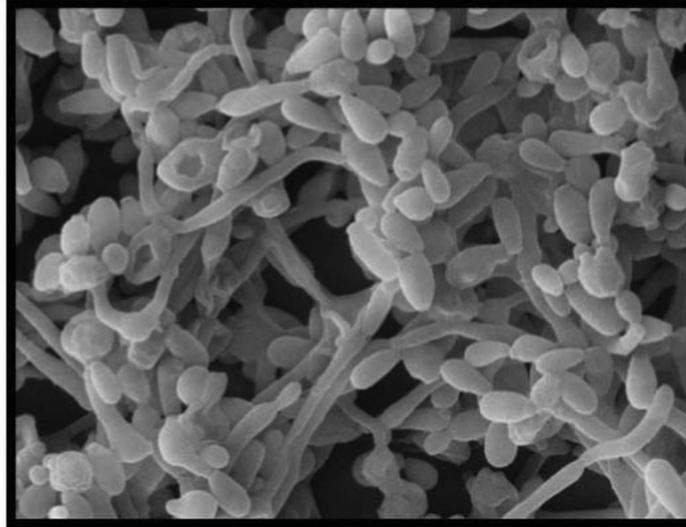
La producción de hemolisina también juega un rol muy importante en la virulencia. Esta proteína es esencial para la supervivencia y se relaciona con la adquisición del hierro (oligoelemento necesario para el desarrollo de los microorganismos y también de las levaduras). La habilidad para conseguirlo es fundamental para el establecimiento de la infección.

#### I.1.2. BIOPELÍCULAS: FORMACIÓN Y REPERCUSIÓN CLÍNICA.

Las biopelículas son comunidades tridimensionales de microorganismos integrados en una matriz exopolimérica y adheridos a una superficie (Figura I.3). Dentro de la biopelícula, los microorganismos se encuentran embebidos en una matriz polisacárida. Las ventajas ecológicas de esta forma de asociación son la protección ante el entorno, la disponibilidad de nutrientes, la cooperación metabólica y la adquisición de nuevas características genéticas<sup>20</sup>.

La capacidad de formación de biopelículas por *Candida* spp. juega un papel muy importante en la patogénesis de la infección por estas especies. La habilidad de *C. albicans* para producir biopelículas ha sido muy bien estudiada, pero otras especies como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* también pueden producirlas. Las biopelículas de *C. parapsilosis* contienen gran cantidad de carbohidratos y un contenido más bajo de proteínas que las biopelículas producidas por *C. glabrata* y *C. tropicalis*. Las biopelículas magnifican la

patogenicidad y virulencia de las levaduras ya que permiten evadir los mecanismos inmunitarios del huésped, incrementar la resistencia al tratamiento antifúngico y aumentar la presión competitiva frente a otros microorganismos<sup>21</sup>.



**Figura I.3.** Biopelícula de *C. albicans* vista con microscopía electrónica<sup>3</sup>.

La formación de biopelículas se facilita por la implantación de dispositivos médicos, como vías centrales o catéteres periféricos, catéteres de hemodiálisis o diálisis peritoneal, prótesis valvulares cardíacas, etc. Hasta un 70-80% de las candidemias pueden asociarse a la presencia de catéteres venosos centrales, y la mayoría de las infecciones del tracto urinario por *Candida* spp. se asocian a la presencia de catéter vesical<sup>22</sup>. La tasa de mortalidad asociada a la infección de dispositivos médicos se ha descrito en algunos estudios en un 30%, esta elevada mortalidad puede deberse a que las biopelículas producidas por *Candida* spp., de la misma manera que las producidas por bacterias, ofrecen una mayor resistencia al tratamiento antimicrobiano, por lo que siempre se aconseja la retirada del dispositivo infectado<sup>21</sup>.

En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de endocarditis por *Candida* spp. Esto puede deberse, en parte, a un aumento de la incidencia de implantación de prótesis valvulares y dispositivos intracardiacos. En estos casos, la endocarditis puede producirse por una candidemia postoperatoria transitoria asociada a la colonización de la prótesis

por *Candida* y posterior desarrollo de biopelículas, lo que disminuye la sensibilidad a los antifúngicos debido a la formación de una matriz que restringe la penetración del antifúngico y también a la activación de genes de resistencia en las levaduras que forman la biopelícula. Sólo la anfotericina B y las equinocandinas han demostrado actividad antifúngica *in vitro* sobre biopelículas de *C. albicans*, e incluso con estos antifúngicos la curación es extremadamente difícil, por lo que se aconseja el tratamiento combinado con dos antifúngicos y la retirada del dispositivo, si esta es factible o persiste la infección<sup>23,24</sup>.

## I. 2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN FÚNGICA.

La infección por *Candida* es la segunda infección más frecuente en las Unidades de Críticos (UC) de Europa y Norte América (después de la infección por *Staphylococcus aureus*) y *Candida* es el tercer microorganismo más frecuente causante de infección asociada al catéter intravascular en Estados Unidos<sup>25-27</sup>. La candidemia es la enfermedad fúngica invasora (EFI) más común en nuestro entorno, y aunque hay descritas más de cien especies distintas de *Candida*, el 95-97% de todas las EFI producidas por levaduras de este género están causadas por cinco especies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*<sup>28-30</sup>. El 3-5% restante se encuentra representado por un grupo de 15-18 especies diferentes entre las que destacan la *C. guilliermondii*, *Candida lusitaniae* y *Candida rugosa*<sup>1,31,32</sup>.

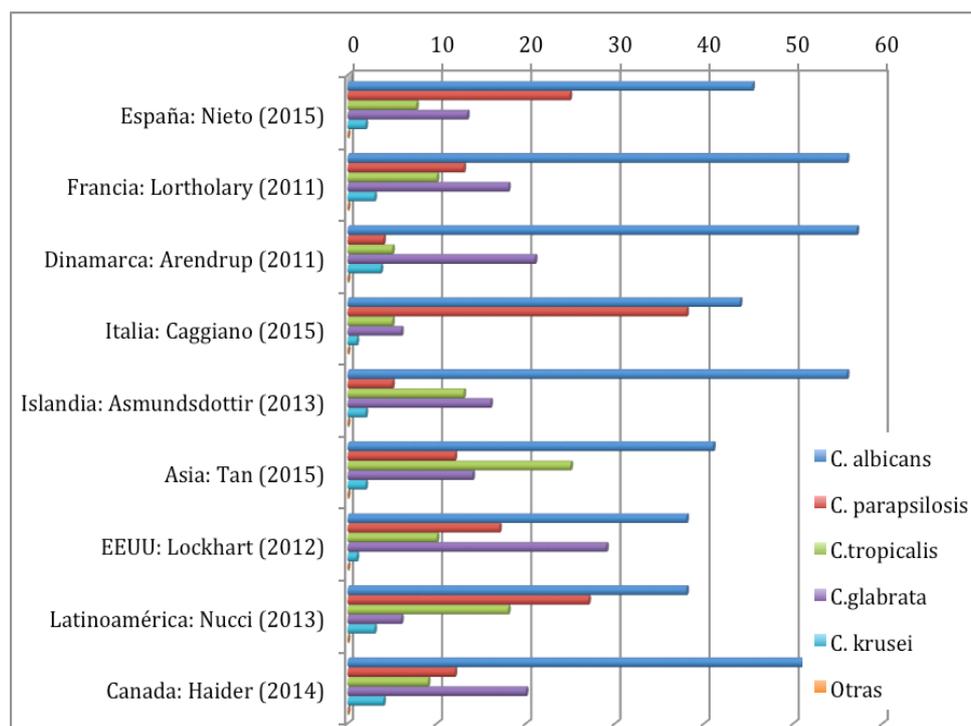
Sin embargo, en las últimas décadas se ha observado, además de un incremento en la incidencia de EFI por *Candida*, un cambio epidemiológico en la distribución de las especies de *Candida*, disminuyendo la incidencia de *C. albicans* y aumentando la de las especies no-*albicans*, que se asocian con mayor frecuencia a resistencia a fluconazol (*C. krusei* y *C. glabrata*) o son difíciles de erradicar por mecanismos como la formación de biopelículas (*C. parapsilosis*)<sup>33-38</sup>. Las diferencias observadas en los distintos estudios epidemiológicos respecto a la distribución geográfica de la especie causal de

candidemia y a la sensibilidad de las diferentes especies a los antifúngicos tiene importantes implicaciones en el manejo de estas infecciones<sup>1,39,40</sup>.

En el último estudio multicéntrico español, *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada (45,5%), seguida de *C. parapsilosis* (25%), *C. glabrata* (13%), *C. tropicalis* (8%) y *C. krusei*, a diferencia de otros estudios europeos o americanos, donde *C. glabrata* continúa siendo la segunda especie aislada<sup>1,41,42</sup>. En la Figura I.4 se muestra la distribución porcentual de las diferentes especies causantes de candidemia en los últimos estudios multicéntricos realizados en diferentes latitudes.

La incidencia creciente de EFI por *Candida* spp. en UC se debe, en parte, a los procedimientos médicos y quirúrgicos empleados en estas Unidades que cada vez son más complejos e invasivos y también al mayor número de pacientes con factores de riesgo para desarrollar estas infecciones<sup>1,40</sup>. Cifras recientes de incidencia de candidemia en UC oscilan entre un 0,24-34,3 por cada 1000 ingresos, con un ratio de mortalidad que oscila entre 20-49%<sup>51</sup>. Un estudio multicéntrico realizado en India objetivó una incidencia de 6,5/1000 ingresos en UC<sup>52</sup>, y según los resultados obtenidos en el EPIC II (Estudio de prevalencia de infecciones en UC) que incluía 1265 UC de 76 países distintos, la incidencia fue de 6,9/1000 ingresos en UC<sup>53</sup>.

En España, los datos más recientes obtenidos en el ENVIN (Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial) realizado en 2015 con la participación de 198 UC de todo el país, indican una incidencia de 2,55 candidemias por cada 1000 pacientes, con una incidencia de 1,30 candidemias primarias o asociada a catéter y de 1,25 candidemias secundarias a infección de otros focos, por cada 1000 pacientes ingresados en UC.



**Figura I.4.** Distribución (%) de las principales especies de *Candida* causantes de candidemia en los últimos estudios multicéntricos publicados en diferentes países<sup>42-50</sup>.

### I.2.1. RESULTADOS DE LOS ÚLTIMOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS REALIZADOS EN ESPAÑA.

En la última década se han desarrollado varios estudios epidemiológicos en España para objetivar la distribución geográfica y hospitalaria de las especies causales de candidemia, y también para valorar la sensibilidad *in vitro* de las mismas a los distintos antifúngicos. Los más importantes por el número de centros participantes y episodios de candidemia incluidos han sido el estudio FUNGEMYCA (enero 2009-febrero 2010) y el estudio CANDIPOP (mayo 2010-abril 2011). Ambos son estudios prospectivos y multicéntricos; en FUNGEMYCA participaron 44 centros hospitalarios y se incluyeron 1357 episodios de fungemia<sup>54</sup> y en CANDIPOP participaron 29 centros hospitalarios de cinco ciudades españolas, en los que se detectaron 773 episodios de candidemia<sup>55,56</sup>.

## A. Resultados del estudio FUNGEMYCA.

### A.1. Distribución de especies de *Candida* en España según regiones.

La distribución de especies de *Candida* en porcentajes, analizándolo por comunidades autónomas se resume en la Tabla I.1. *C. albicans* fue la especie más frecuente, aislándose en el 44,7% de los casos de candidemia.

**Tabla I.1.** Distribución de especies de *Candida* causantes de candidemia [número (%)] por Comunidades Autónomas<sup>54</sup>.

Comunidad Autónoma	Total aislamientos	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	Otras
<b>C. Valenciana</b>	191 (13,9)	66 (34,6)	76 (39,8)	18 (9,4)	22 (11,5)	3 (1,6)	4 (2,1)
<b>Aragón</b>	40 (2,9)	26 (65)	8 (20)	5 (12,5)	0	1 (2,5)	0
<b>Cataluña</b>	161 (11,7)	88 (54,7)	20 (12,4)	28 (17,4)	17 (10,6)	2 (1,2)	0
<b>Murcia</b>	36 (2,6)	15 (41,7)	13 (36,1)	4 (11,1)	3 (8,3)	0	1 (2,8)
<b>Andalucía</b>	260 (18,9)	92 (35,4)	85 (32,7)	27 (10,4)	26 (10)	10 (3,8)	12 (4,6)
<b>Asturias</b>	15 (1,1)	6 (40)	5 (33,3)	0	2 (13,3)	0	0
<b>Navarra</b>	16 (1,2)	11 (68,8)	5 (31,3)	0	0	0	0
<b>País Vasco</b>	36 (2,6)	16 (44,4)	11 (30,6)	6 (16,7)	2 (5,6)	0	1 (2,8)

Comparando estos datos a los obtenidos en estudios epidemiológicos previos, se observó que la incidencia de *C. albicans* aumentó significativamente en Cataluña (39,1 vs. 54,7%,  $p=0,03$ ) y disminuyó en la Comunidad Valenciana (49,1 vs. 34,6%,  $p=0,01$ ). Mientras que la incidencia de *C. parapsilosis* se redujo en Cataluña (29 vs. 12,4%,  $p=0,002$ ) y Extremadura (58,3 vs. 20%,  $p=0,01$ )<sup>54</sup>.

## A.2. Distribución de especies de *Candida* según unidades de hospitalización.

*C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* fueron las especies mayoritarias en casi todas las unidades de hospitalización, aunque con diferencias entre ellas, ya que *C. albicans* fue la especie aislada predominante en todas las unidades excepto en Neonatología y Pediatría General, en las que *C. parapsilosis* se aisló con mayor frecuencia que *C. albicans* (46 vs. 43% y 59 vs. 19%, respectivamente).

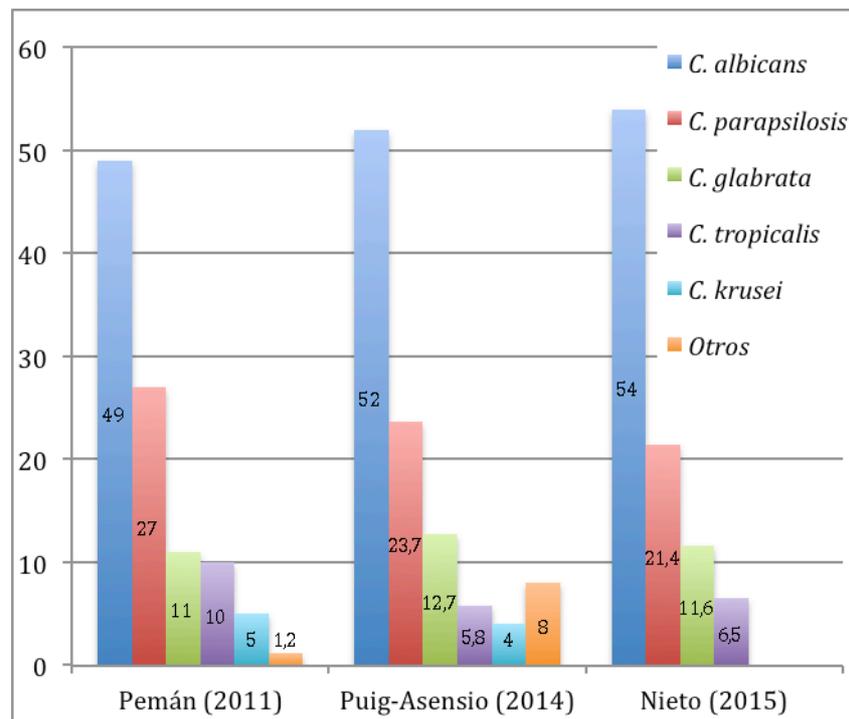
## **B. Resultados del estudio CANDIPOP.**

En el estudio poblacional CANDIPOP se incluyeron los 773 episodios de candidemia diagnosticados, desde mayo de 2010 a abril de 2011, en cinco ciudades: Barcelona, Bilbao, Madrid, Sevilla y Valencia. La especie predominante fue *C. albicans* (45,4%), seguida de *C. parapsilosis* (24,9%), *C. glabrata* (13,4%), *C. tropicalis* (7,7%) y *C. krusei* (2%). El 79% de los aislados fueron sensibles a fluconazol, encontrando una proporción de aislamientos de *Candida* no sensibles a fluconazol mayor que en estudios previos<sup>56</sup>.

*C. parapsilosis* fue la especie más prevalente en niños menores de 1 año (18,9%) y en candidemias relacionadas con el catéter venoso central (48,1%). *C. glabrata* fue aislada con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años (62,9%) y cuando el foco de infección era abdominal (8,2%). *C. albicans* se relacionó con mayor frecuencia a colonizaciones previas por la misma especie (46,7%). *C. tropicalis* predominó en los pacientes con enfermedad hematológica (17,5%). Además, *C. parapsilosis* fue más frecuente en pacientes que habían recibido tratamiento previo con equinocandinas (12,4%) y *C. krusei* predominó en pacientes previamente tratados con azoles (50%)<sup>55,56</sup>.

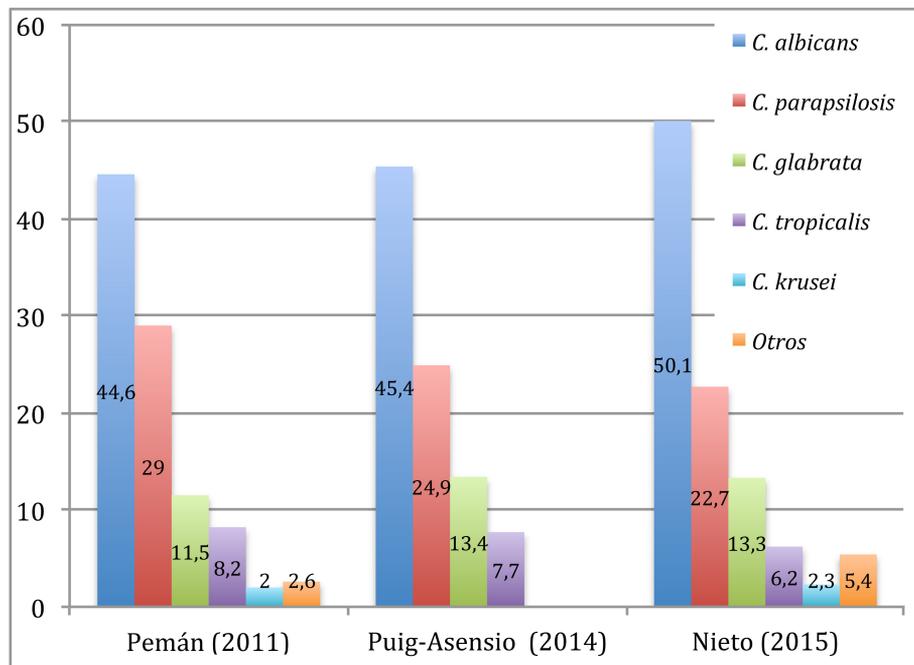
En la Figura I.5 se compara la distribución porcentual de las especies de *Candida* causantes de candidemia en UC según los estudios FUNGEMYCA<sup>54</sup> y CANDIPOP<sup>55</sup> y se contrastan con la publicada por Nieto *et al.* en 2015, obtenida entre junio 2011 y junio 2012 con la participación de 26 hospitales terciarios distribuidos por todo el país<sup>42</sup>.

En el estudio CANDIPOP no se encontraron diferencias sustanciales en la distribución por especies en las diferentes áreas geográficas de nuestro país, pero se objetivó una incidencia de *C. glabrata* superior a la observada en estudios previos, quizás en relación con el amplio uso de los azoles en nuestros hospitales<sup>54,56</sup>.

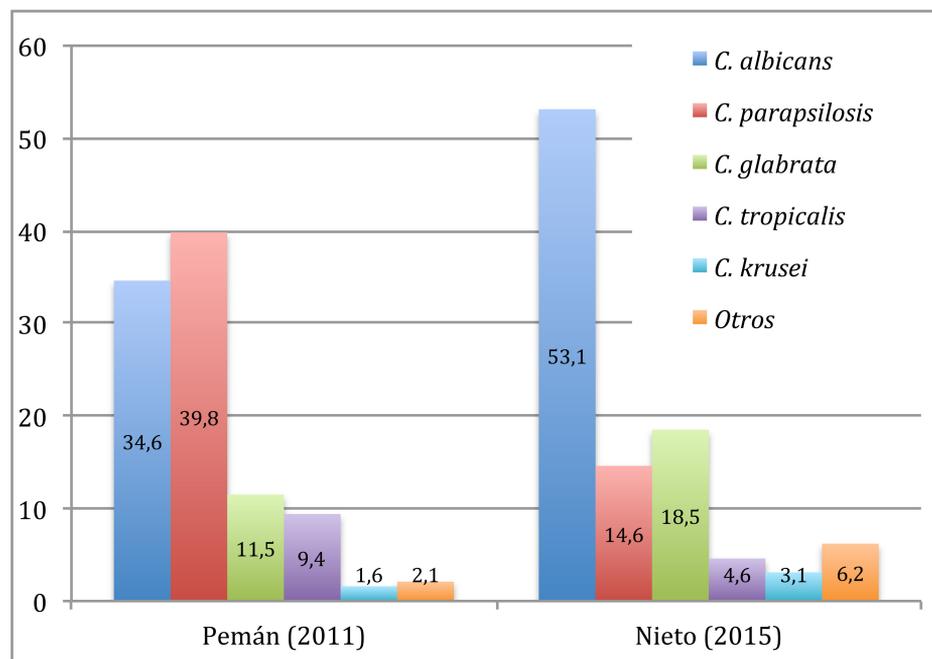


**Figura I.5.** Distribución (%) de las principales especies de *Candida* causantes de candidemia en UC según los últimos estudios epidemiológicos realizados en España<sup>42,54,57</sup>.

En la Figura I.6 se comparan la distribución de las especies de *Candida* causantes de candidemia publicadas en los últimos estudios epidemiológicos en España. Esta misma distribución, según los estudios publicados por Pemán *et al.* y Nieto *et al.*, focalizada en la Comunidad Valenciana, se muestra en la Figura I.7.



**Figura I.6.** Distribución de las especies de *Candida* (%) causantes de candidemia según los últimos estudios epidemiológicos realizados en España<sup>42,54,56</sup>.



**Figura I.7.** Distribución de las especies de *Candida* (%) causantes de candidemia según los últimos estudios epidemiológicos realizados en la Comunidad Valenciana<sup>42,54</sup>.

## I.2.2. REPERCUSIÓN CLÍNICA Y ECONÓMICA DE LA INFECCIÓN POR *CANDIDA* SPP.

La candidemia está asociada a un aumento considerable en la mortalidad (tanto cruda como atribuida), tiempo de estancia hospitalaria y costes sanitarios. A pesar de que se han ido incorporando nuevos antifúngicos, con mayor espectro y potencia de acción, las tasas de infección por *Candida* y la mortalidad asociada que producen, no ha disminuido en las últimas décadas. La falta de técnicas diagnósticas sensibles y precoces se asocia a un uso excesivo de fármacos antifúngicos, lo que conlleva un aumento de los costes sanitarios, efectos adversos e interacciones farmacológicas<sup>1,25,40</sup>.

Dado que la infección por *Candida* generalmente se produce en pacientes con importantes comorbilidades<sup>58</sup>, las tasas de mortalidad globales alcanzan el 49% en algunos artículos<sup>25</sup>, mientras que en otros se habla de una mortalidad atribuible a candidemia que oscila entre el 5-71% en los diferentes estudios, y mortalidad cruda de entre 47-81%<sup>39,40</sup>. La prolongación de la estancia hospitalaria debido a un episodio de candidemia también ha sido cuantificada en España, variando entre 10 y 30 días<sup>59</sup>.

Todos los estudios destacan el importante aumento del coste sanitario originado por cada episodio de candidemia, debido al incremento de la estancia hospitalaria y también a las elevadas tasas de tratamiento inadecuado asociadas (la candidemia es la infección nosocomial con índices más elevados de tratamiento inadecuado) bien por omisión inicial del tratamiento (o retraso en el inicio del mismo), por elección inadecuada del antifúngico o por dosificación inadecuada (frecuente cuando se instaura tratamiento inicial con fluconazol)<sup>60-64</sup>.

### COSTES HOSPITALARIOS.

Además de las implicaciones asistenciales, la repercusión económica que origina un episodio de candidemia también ha sido evaluada en diversos estudios y todos coinciden en el alto impacto de la misma. Para su valoración, los autores incluyen no sólo los gastos directos de los antifúngicos, también se

consideran los relacionados con la prolongación de la estancia hospitalaria (habitualmente más de 30 días), retrasos en la administración del tratamiento apropiado, efectos adversos e incluso la mortalidad (49%). En general se asume que el coste de un episodio de candidemia oscila entre 6.214 y 142.394 dólares por paciente, el más elevado de las infecciones asociadas a cuidados sociosanitarios<sup>25</sup>.

Se han realizado numerosos estudios económicos comparando las diferentes opciones terapéuticas en los últimos años. Existen 4 tipos de análisis en función de la consideración de los costes y de las consecuencias o alternativas; así, podemos encontrar análisis de minimización de costes (CMA), análisis de coste-efectividad (CEA), análisis de coste-utilidad y los de coste-beneficio<sup>65</sup>. En Canadá se realizó un estudio en el que se observó que caspofungina y voriconazol son más coste-efectivos que anfotericina B, debido a la mayor incidencia de efectos adversos asociados a esta última<sup>66</sup>. Las evaluaciones económicas de anidulafungina frente a fluconazol como tratamiento definitivo de la candidemia y CI también han sido evaluadas<sup>67-70</sup>. El estudio de Neoh *et al.* demostró que anidulafungina era la opción coste-efectiva más favorable para las perspectivas de salud en Australia<sup>71</sup>. En otros estudios, micafungina era la opción más favorable desde el punto de vista coste-efectivo cuando se comparaba con anfotericina B liposomal o caspofungina<sup>72,73</sup>. Neoh *et al.* observaron que la micafungina era favorable económicamente respecto a la anfotericina B liposomal pero equiparable en cuanto a coste-efectividad con caspofungina para el tratamiento de CI y candidemia en pacientes críticos<sup>74,75</sup>. Al analizar los estudios de impacto económico es importante incluir también los gastos secundarios relacionados con el fracaso terapéutico o la terapia inadecuada para poder valorar adecuadamente la repercusión del tratamiento efectivo. En el caso de las equinocandinas, aunque son más caras que otras alternativas de tratamiento, al analizar otros factores derivados del mismo resultan coste-efectivas ya que tienen menor incidencia de efectos adversos y la tasa de resistencias a las mismas es menor. En el estudio de Auzinger *et al.* se valoró la anidulafungina como la mejor opción coste-efectiva al tener en cuenta todos estos factores<sup>68</sup>.

### **I.3. POBLACIÓN DE RIESGO PARA DESARROLLAR CANDIDIASIS INVASORA.**

La población con mayor riesgo para desarrollar una CI son los pacientes con enfermedades neoplásicas que siguen tratamiento con quimioterapia (por la inmunodepresión secundaria al tratamiento), los pacientes trasplantados, ya sea de progenitores hematopoyéticos (TPH) o de órganos sólidos (TOS), los que reciben dosis altas y prolongadas de corticoides u otros inmunosupresores, los pacientes infectados de VIH en situación avanzada sin tratamiento antirretroviral, los intervenidos de cirugía mayor gastrointestinal, los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes que reciben nuevas terapias biológicas, los prematuros, los pacientes de edad más avanzada y los enfermos en situación más grave que requieren tratamiento en UC<sup>1,76</sup>.

#### **3.1. FACTORES PREDISPONENTES PARA LA INFECCIÓN POR *CANDIDA*.**

Hay determinados factores, habituales en pacientes hospitalizados, que favorecen la infección sistémica por levaduras. En la Tabla I.2 se resumen las enfermedades y factores que pueden favorecer el desarrollo de candidemia en los pacientes hospitalizados en general y en los ingresados en UC, incluyendo las situaciones que alteran la integridad de la piel y de las mucosas<sup>39,59,77-82</sup>.

El tracto gastrointestinal, la piel y el tracto urinario son los principales portales de entrada para las infecciones por *Candida*. Por tanto, la colonización previa, sobre todo si es multifocal, se considera como un factor de riesgo para candidiasis invasora<sup>77,78</sup>. El tratamiento con antibióticos de amplio espectro favorece la supresión de la flora bacteriana endógena del tracto intestinal, lo que facilita la proliferación de levaduras en el tubo digestivo y, a través de fenómenos de translocación, aumenta el riesgo del paso de estas levaduras al torrente sanguíneo a través de la mucosa intestinal<sup>1</sup>.

**Tabla I.2.** Factores y enfermedades de base predisponentes para desarrollar candidemia.

Población	Factores de riesgo
<b>Pacientes generales</b>	Cirugía abdominal previa Catéter intravascular Nutrición parenteral Antibioterapia de amplio espectro Inmunosupresión Tratamiento con corticoesteroides Fallo renal agudo Diabetes mellitus Receptores de trasplante Hemodiálisis Pancreatitis aguda necrotizante Edad avanzada Tratamiento con antiácidos Procesos de isquemia y reperfusión
<b>Pacientes críticos</b>	Estancia prolongada en UC Colonización multifocal por <i>Candida</i> APACHE II elevado Ventilación mecánica prolongada Bajo peso al nacer

La colonización de piel y mucosas por *Candida* y la alteración de las barreras naturales del enfermo, constituyen un importante factor de riesgo en caso de pérdida de integridad por heridas, por cirugía (especialmente cirugía mayor abdominal), o por la inserción de catéteres intravasculares y sondas urinarias<sup>39,78</sup>. Esta pérdida de la integridad de piel y barreras mucosas es clave para explicar el elevado riesgo de candidemia que presentan los pacientes quemados críticos, que constituyen un subgrupo especial en el que la candidemia representa un 8% de las infecciones diseminadas<sup>83</sup>. Además, los procesos de isquemia y reperfusión locales, por la lesión de la integridad cutánea y de la mucosa gastrointestinal que producen, son también un factor de riesgo para candidemia<sup>39</sup>.

En la Tabla I.3 se reflejan los factores que se han relacionado con la selección de la especie causal de candidemia. El uso previo de fluconazol favorece la selección de *C. glabrata* o *C. krusei* debido a que estas especies tienen una

baja sensibilidad o resistencia a este antifúngico. También cabe destacar que *C. krusei* y *C. tropicalis* se asocian a la presencia de neutropenia y a pacientes receptores de TPH, por lo que estas especies son más frecuente en las Unidades de Hematología. Sin embargo, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. glabrata* se aíslan principalmente en UC debido al amplio uso de equinocandinas y azoles<sup>1,39</sup>.

La edad de los pacientes también puede influir en la distribución de las especies. *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* se suelen aislar con más frecuencia en pacientes menores de 19 años (28,5% y 12,9%, respectivamente) y *C. krusei* (3,5%) en pacientes de 20 a 39 años. *C. albicans* se aísla sobre todo en pacientes de 60-79 años (52,3%) y *C. glabrata* es más frecuente en pacientes de 80-99 años (28,6%) y menos frecuente en pacientes por debajo de 19 años (2,0%)<sup>54</sup>. Por tanto, debido a la diferente sensibilidad a los antifúngicos de las distintas especies de *Candida*, antes de iniciar un tratamiento empírico es muy importante conocer las especies de *Candida* más habituales en la Unidad de hospitalización donde está ingresado el paciente.

**Tabla I.3.** Factores de riesgo específicos asociados a cada especie de *Candida*.

<b>Especie de <i>Candida</i></b>	<b>Factor de riesgo</b>
<b><i>C. glabrata</i></b>	Tratamiento previo con fluconazol Cirugía previa Catéter intravascular Cáncer Edad avanzada Segunda especie predominante en VIH (después de <i>C. albicans</i> )
<b><i>C. parapsilosis</i></b>	Nutrición parenteral Hiperalimentación Catéter intravascular Neonatos
<b><i>C. krusei</i></b>	Tratamiento previo con fluconazol Neutropenia TPH
<b><i>C. tropicalis</i></b>	Neutropenia TPH
<b><i>C. lusitaniae</i> y <i>C. guilliermondii</i></b>	Uso previo de polienos
<b><i>C. rugosa</i></b>	Grandes quemados

## **I.4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD A LOS ANTIFÚNGICOS.**

La optimización de los métodos diagnósticos utilizados actualmente o la incorporación de nuevas técnicas que permitan el diagnóstico más precoz de la candidemia son imprescindibles, ya que el retraso en el inicio del tratamiento antifúngico adecuado es uno de los problemas principales que presentan estas infecciones<sup>59</sup>.

### **I.4.1. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.**

El cultivo de la muestra clínica y posterior aislamiento e identificación del agente causal es el método de referencia para el diagnóstico de la candidiasis invasora y permite, además, la realización de pruebas de sensibilidad antifúngica. Sin embargo, su sensibilidad diagnóstica es limitada (50-70%) y no puede considerarse una técnica de diagnóstico precoz, por lo que se han desarrollado técnicas alternativas, basadas en la detección de antígenos, ácidos nucleicos y otros componentes fúngicos.

#### **A. Hemocultivo.**

La candidemia se define como la presencia de cualquiera de las especies del género *Candida* en sangre. Por lo tanto, los hemocultivos son esenciales para su diagnóstico y constituyen el método de referencia. Las guías nacionales e internacionales de diagnóstico y tratamiento de la CI incluyen las recomendaciones generales para la recogida y procesamiento de las muestras de sangre para asegurar el aislamiento óptimo del agente causal. En adultos, ante la sospecha de candidemia, se recomienda realizar 3 venopunciones de 20 ml (en un periodo de 30-60 minutos y en diferentes zonas anatómicas) e inocular 3 parejas de hemocultivos (botella aerobia y anaerobia), con un volumen total de 40-60 ml. En niños sólo se inocular una botella de hemocultivo pediátrica por extracción y el volumen total dependerá del peso: <2 Kg (2-4 ml), 2-12 Kg (6-10 ml) y 12-36 Kg (20 ml). Las botellas inoculadas se incuban en sistemas automatizados donde se monitoriza el crecimiento cada 15

minutos. El crecimiento de la mayoría de las especies de levaduras se detecta por los sistemas automatizados en las primeras 72 horas de incubación; no obstante, las botellas deben incubarse un mínimo de 7 días y, al término de la incubación, se aconseja realizar un examen microscópico con tinción de Gram antes de descartarlos como negativos. Cuando se siguen estas recomendaciones, la sensibilidad del hemocultivo para la detección de *Candida* es del 50-75%, aunque se pueden obtener tasas menores en pacientes neutropénicos o con tratamiento antifúngico previo<sup>84, 85</sup>.

## **B. Identificación.**

Todas las levaduras aisladas en hemocultivos deben ser identificadas al nivel de especie, ya que existen diferencias en cuanto al perfil de sensibilidad entre las especies. Para ello pueden emplearse medios diferenciales cromogénicos que ayudan a identificar presuntivamente y distinguir entre las diferentes especies de *Candida*, por lo que se puede recomendar un tratamiento u otro hasta la identificación definitiva del patógeno, basada en la morfología microscópica y en pruebas bioquímicas complementarias. Actualmente, algunos centros realizan la amplificación y/o secuenciación de ácidos nucleicos como técnicas de identificación definitiva o emplean metodologías novedosas como la basada en espectrofotometría de masas MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight*). Estas técnicas no son necesarias para la identificación de las especies más habituales, pero sí pueden ayudar en el caso de los organismos poco frecuentes; además, pueden ser utilizadas directamente sobre los hemocultivos, sin necesidad de realizar subcultivos intermedios, lo que agiliza el diagnóstico<sup>86,87</sup>.

## **C. Estudios de sensibilidad antifúngica.**

Se recomienda realizar el estudio de sensibilidad a los antifúngicos en todos los aislados de *Candida* en infecciones profundas. Para ello pueden emplearse técnicas comerciales que hayan sido validadas clínicamente (Sensititre YeastOne, E-test, etc.) o los métodos de referencia del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) o del americano *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI). El estudio de sensibilidad es de especial

utilidad en casos de pacientes expuestos con anterioridad a fármacos antifúngicos, en caso de fracaso terapéutico o en aislados de especies poco habituales de las que no existen datos sobre perfil de resistencias<sup>85</sup>.

#### **D. Métodos diagnósticos alternativos.**

El diagnóstico de una infección sistémica por *Candida* es difícil debido a la ausencia de síntomas patognomónicos y a la dificultad ya comentada para aislar el hongo en los hemocultivos, lo que induce al uso de terapia antifúngica empírica. Por ello, se han desarrollado técnicas alternativas basadas en métodos inmunológicos (detección de antígenos y anticuerpos) o en la detección de componentes fúngicos estructurales o metabólicos como el (1-3)- $\beta$ -D-glucano (BG), el D-arabinitol o el ADN. Sin embargo, todas las técnicas empleadas hasta ahora presentan importantes limitaciones y ninguna tiene la suficiente fiabilidad para su uso habitual en la práctica asistencial.

La detección, mediante ELISA, de antígeno manano y de anticuerpos frente a este antígeno de *Candida* está disponible comercialmente desde hace años (Platelia Candida Ag® y Platelia Candida Ab/Ac/Ak®; Bio-Rad). Para evitar el escaso rendimiento de estas técnicas cuando se emplean por separado, se recomienda la realización conjunta de ambas pruebas en todo paciente con sospecha de CI. La técnica tiene un elevado valor predictivo negativo (85%), por lo que puede ser muy útil para descartar la infección y ahorrar tratamientos innecesarios, por lo que la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) recomienda su uso en su guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la CI<sup>85</sup>.

La técnica *Candida albicans* IFA IgG® (Vircell) detecta anticuerpos contra antígenos expresados en la fase micelial de *C. albicans* mediante inmunofluorescencia indirecta pero también es positiva en pacientes con CI por *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii* o *C. dubliniensis*. Sin embargo, los estudios publicados hasta la fecha en enfermos críticos no garantizan su utilidad en esta población.

La detección de BG se realiza mediante una técnica de ELISA cinético. Es una técnica panfúngica muy sensible pero no específica de CI; además, su interpretación requiere personal experimentado, por lo que se recomienda realizarla en laboratorios de referencia. Debido a su elevado valor predictivo negativo cuando se realizan determinaciones seriadas (>90%), esta técnica puede ser de utilidad en el enfermo crítico, ayudando a descartar la infección pero no existe consenso unánime para su recomendación en pacientes de UC en las guías europeas y americanas de diagnóstico y tratamiento de la CI<sup>85,88</sup>.

La detección de ADN de *Candida* en sangre de pacientes con CI pretende paliar la relativa insensibilidad del cultivo y anticipar su diagnóstico pero la técnica aún no ha sido estandarizada ni comercializada por lo que no se recomienda su uso en la práctica asistencial.

## **I.5. CANDIDIASIS INVASORA EN PACIENTES CRÍTICOS.**

Las micosis invasoras son una causa importante de aumento de morbilidad y mortalidad en pacientes críticos. Un tercio de los episodios de candidemia ocurre en UC, siendo la candidemia 5-10 veces más frecuente en UC que en otras unidades<sup>78</sup>, llegando a alcanzar una incidencia de 6,9 episodios por cada 1000 pacientes ingresados en UC<sup>53</sup>. Además, la candidemia se asocia con un importante aumento en la mortalidad (35-75%) especialmente en pacientes con sepsis grave o shock séptico<sup>26</sup>. Aproximadamente el 90-95% de los pacientes ingresados en UC son pacientes no neutropénicos. En estos, las infecciones por *Candida* suponen hasta un 17% de las infecciones adquiridas en UC, y la colonización multifocal por *Candida* se encuentra aproximadamente en el 50% de los pacientes<sup>89</sup>.

Aunque muchos pacientes en UC pueden llegar a estar colonizados por *Candida* spp., sólo un 5-30% desarrolla CI. En esto supone un factor de riesgo importante tanto la colonización progresiva de diversos focos (urinario, respiratorio, etc.) como la cirugía mayor abdominal<sup>77,90</sup>. En UC, el origen de la CI suele ser endógeno (superficie cutánea o mucosa intestinal), siendo menos

frecuentes los casos de transmisión exógena, normalmente relacionados con soluciones o materiales contaminados, transmisión por los trabajadores sanitarios a los pacientes o paciente-paciente<sup>39</sup>. Además, la CI incrementa notablemente la morbimortalidad en los pacientes ingresados en UC, asociándose a una prolongación de la ventilación mecánica, de la estancia hospitalaria, a un aumento de los costes sanitarios y a unas tasas de mortalidad cruda y atribuida del 40-60% y del 20-40%, respectivamente<sup>78</sup>.

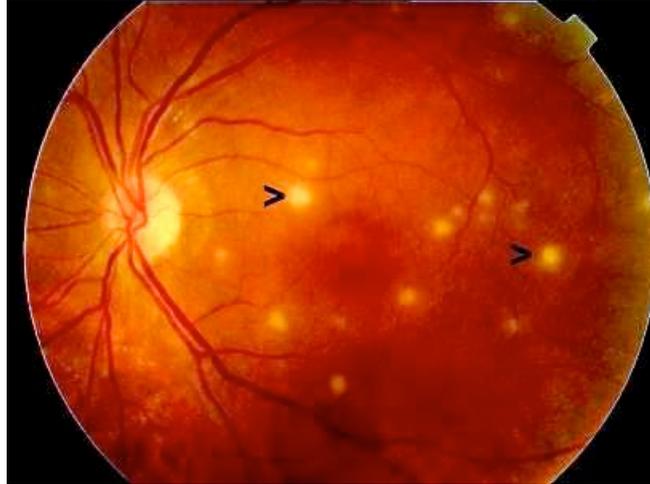
### I. 5.1. FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA.

En el contexto de una CI pueden incluirse los siguientes escenarios clínicos:

- Candidemia primaria: presencia de *Candida* spp. en 1 o más hemocultivos de vía periférica.
- Candidiasis abdominal: examen directo o cultivo positivo de *Candida* spp. en líquido peritoneal obtenido durante la intervención quirúrgica o en las primeras 24 horas de la colocación de un drenaje externo.
- Candidemia primaria y candidiasis intraabdominal asociadas.
- Candidemia relacionada con el catéter: aislamiento de *Candida* en la punta del catéter (cultivo semicuantitativo con más de 15 UFC) y la misma especie de *Candida* en hemocultivo de vía periférica. Tiene una morbimortalidad más baja que la candidemia primaria o la candidemia asociada a candidiasis abdominal.

La candidemia constituye la forma más grave y más frecuente de EFI en UC (68-90%), seguida por la peritonitis candidiásica (*Candida* spp. es el agente etiológico responsable del 7-30% de las infecciones peritoneales relacionadas con la cirugía)<sup>28,69,91</sup> y de otras formas clínicas menos frecuentes como endocarditis, endoftalmitis (Figura I.8) o la artritis séptica. Esta relación estrecha entre paciente crítico y CI está relacionada con las peculiares características de estos enfermos y los factores de riesgo que presentan. La CI por *C. parapsilosis* se asocia a procedimientos o dispositivos invasivos (como vías centrales o prótesis); también se ha observado una relación directa entre

la ventilación mecánica de más de dos días de duración y la colonización del tracto respiratorio por *Candida* spp. (por microaspiración del contenido orofaríngeo o gástrico) que favorecería su diseminación hematológica<sup>3,39</sup>.



**Figura I.8.** Imagen de fondo de ojo característica de una endoftalmitis por *Candida* spp. mostrando lesiones coriorretinianas peripapilares blancas con bordes algodonosos.

#### I.5.2. FACTORES DE RIESGO DE CANDIDEMIA ESPECÍFICOS DE PACIENTES INGRESADOS EN UC.

Hay factores de riesgo de candidemia que son comunes en todas las UC, entre los que se encuentran<sup>39,77,78</sup>:

- Duración de la estancia en UC (tras 7-10 días de estancia se incrementa de forma importante el riesgo de candidiasis).
- Colonización por *Candida*, especialmente si es multifocal.
- Necesidad de ventilación mecánica.
- APACHE II elevado.
- Antibioterapia de amplio espectro.
- Uso de múltiples dispositivos invasivos: catéter venoso central, sonda vesical, tubo endotraqueal, sonda enteral...

Pero también hay factores que son más específicos de la UC médica (UCI), de Reanimación o UC postquirúrgica o de la UC de grandes quemados. Tanto en la UC médica como en la postquirúrgica, la CI es una complicación derivada de

la enfermedad basal y la gravedad del paciente (por eso se considera factor de riesgo un APACHE II elevado) o de las intervenciones a las que ha sido sometido. En la **UC médica** los factores de riesgo más específicos de candidemia son el soporte vital prolongado y el uso de antibioterapia de amplio espectro, ya que esto condiciona el uso de dispositivos médicos invasivos que van a permitir la colonización progresiva de *Candida* spp. y el desarrollo de biopelículas que van a dificultar su respuesta al tratamiento. Así, el catéter constituye uno de los principales orígenes de candidemia.

Sin embargo, en la **UC postquirúrgica**, además de los factores presentes en la UC médica, existen factores de riesgo adicionales asociados a la cirugía, principalmente abdominal. En las peritonitis recurrentes con pérdida de anastomosis o inflamación persistente, o en la pancreatitis necrotizante grave, el papel de *Candida* spp. puede evolucionar desde una simple colonización a una infección progresiva, lo que justifica el alto porcentaje de CI sin candidemia o con candidemia tardía que se observan en estas unidades<sup>42,51,92</sup>. En los pacientes ingresados en **UC de Grandes Quemados** el principal factor de riesgo para desarrollar una CI es la propia herida, y será un riesgo proporcional a la extensión y profundidad de la quemadura, así como a la edad del paciente. El paciente quemado es especialmente vulnerable porque, además de estar sometido a antibioterapia de amplio espectro y a los mismos factores de riesgo de los pacientes ingresados en UC médicas o postquirúrgicas, tienen una supresión de la inmunidad celular y el daño cutáneo y mucoso permite el sobrecrecimiento y diseminación de *Candida* spp. Todo esto condiciona que la incidencia de CI en el paciente quemado crítico sea de un 2-21% y de candidemia de un 3-5%, con una mortalidad cruda estimada del 30-90%<sup>93,94</sup>.

### I.5.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR *CANDIDA* SPP.

En los pacientes ingresados en UC el desarrollo de CI contempla diversos mecanismos fisiopatológicos que no son habituales en otro tipo de pacientes. Los catéteres venosos centrales sirven como puerta de entrada para la infección, al alterar la integridad de la barrera cutánea y, además, facilitan el

desarrollo de biopelículas que se adhieren a su superficie en su interior. Las biopelículas favorecen la diseminación a distancia de la infección y dificultan la acción de los antifúngicos sobre las levaduras que la conforman. Por ello, si se sospecha una candidemia asociada a catéter intravascular, se recomienda la retirada precoz del mismo, ya que esta medida disminuye la mortalidad<sup>77</sup>. Además, en las UC, *Candida* spp. puede transmitirse horizontalmente de paciente a paciente, a través de las manos del personal sanitario, fluidos intravenosos, alimentos, etc. causando brotes de CI entre los pacientes ingresados en la misma unidad, que han podido ser confirmados mediante técnicas de epidemiología molecular<sup>13</sup>.

Muchos de los pacientes ingresados en UC con candidemia, presentan una alteración previa de la respuesta inmunitaria debida a diversos factores, como una infección bacteriana concomitante, tratamiento con antibióticos de amplio espectro, diabetes, nutrición parenteral, hemodiálisis, pancreatitis o neutropenia. Además, la duración de la exposición al factor de riesgo tiene también gran importancia, por lo que una prolongada estancia en UC también es un importante factor de riesgo para desarrollar candidemia<sup>77</sup>.

La cirugía abdominal reciente también se considera un factor de riesgo de candidemia; sobre todo, si es del tracto digestivo superior o debida a una perforación gastroduodenal. Por tanto, en estos pacientes se recomienda un estricto control del foco de infección y, en el caso de que se objetive un absceso, será necesario el drenaje del mismo como parte esencial del tratamiento. El diagnóstico de la candidiasis de origen abdominal es difícil, ya que los síntomas y signos no son específicos y además los cultivos de las muestras suelen ser polimicrobianas, con coinfección por bacterias, dificultando el aislamiento de *Candida*<sup>95</sup>.

En las UC también es habitual la colonización multifocal por *Candida* spp., particularmente en pacientes ingresados más de 7 días. Por lo tanto, se recomienda realizar cultivos de vigilancia rutinarios a todos los pacientes de UC, especialmente si tienen factores de riesgo de CI, a partir de la primera semana de ingreso, ya que en los pacientes con cultivos de vigilancia positivos

el riesgo relativo de presentar CI es significativamente mayor que en aquellos que tienen cultivos de vigilancia negativos. Los focos más frecuentemente colonizados (y por tanto recomendados para los estudios de vigilancia) son el contenido gástrico (45,6%), orofaringe (34,3%), mucosa traqueobronquial (23,4%), recto (21,2%) y orina (18,7%). La colonización por *Candida* spp. puede ser de bajo o de alto grado; considerándose de alto grado cuando se objetivan por lo menos 3 focos colonizados en 2 o más cultivos consecutivos<sup>77</sup>.

#### I.5.4. ESCALAS DE VALORACIÓN DEL RIESGO DE CANDIDEMIA.

Se han desarrollado escalas para valoración del riesgo de candidiasis invasora en enfermos críticos no neutropénicos.

- Índice de colonización por *Candida* o índice de Pittet: se calcula dividiendo el número de muestras positivas por el número de muestras cultivadas. Pittet *et al.* observaron que este índice estaba significativamente elevado en pacientes que desarrollaron CI en comparación con los controles. Aunque no se han realizado ensayos clínicos prospectivos que permitan objetivar su valor predictivo, resulta de gran utilidad en la práctica clínica<sup>96</sup>.

- "*Candida* Score": Leon *et al.* desarrollaron una escala de puntuación (*score*) para valorar la idoneidad de iniciar tratamiento antifúngico empírico en pacientes críticos. Este *score* tiene en cuenta los siguientes factores: cirugía abdominal reciente (1 punto), nutrición parenteral total (1 punto), colonización multifocal por *Candida* (1 punto) y sepsis grave (2 puntos). Cuando la suma de estos factores es de 2,5 puntos o superior, el riesgo de presentar infección por *Candida* es 7,5 veces más elevado que los controles. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de *Candida* Score es de 81%, 74% y 16%, respectivamente<sup>97</sup>.

- Regla de Ostrosky-Zeichner. Basada en un análisis de factores de riesgo de 2980 pacientes que permanecieron en UC durante más de 4 días, este autor desarrolla una escala de predicción de riesgo de CI en pacientes de UC. Se

basa en la combinación de, al menos, 1 Criterio Mayor (diabetes mellitus, tratamiento antibiótico sistémico, catéter venoso central) + 2 Criterios Menores (nutrición parenteral total, cirugía mayor, pancreatitis, tratamiento con corticoides o inmunosupresores, diálisis). Originalmente, esta escala de factores de riesgo ofrecía una sensibilidad del 34%, especificidad del 90%, valor predictivo positivo del 10% y valor predictivo negativo del 97%; posteriormente se incluyó la colonización por *Candida* y mejorando el modelo como predictor de riesgo de candidemia (sensibilidad 66%, especificidad 87%)<sup>77,82,98,99</sup>.

Aunque estas escalas predictivas tienen utilidad clínica evidente para detectar los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento antifúngico precoz es necesario una validación de las mismas mediante estudios prospectivos y multicéntricos adecuados<sup>77</sup>.

## **I.6. TRATAMIENTO DE LAS CANDIDEMIAS.**

El impacto de la terapia adecuada sobre la mortalidad atribuible a la candidemia es muy relevante. Morrell *et al.* comprobaron que un retraso en la administración de un tratamiento antifúngico adecuado superior a 12 horas tras la extracción de la sangre del primer hemocultivo positivo, es un factor predictor independiente de mortalidad hospitalaria<sup>100</sup>. En otros estudios también se ha comprobado que retrasos de 24-48 horas en el inicio del tratamiento adecuado se asocian de forma independiente con la mortalidad de los pacientes con candidemia<sup>59,77</sup>.

A la vista de la relación directa entre la demora del tratamiento antifúngico y la mala evolución de la candidemia cada vez se instauran más tratamientos de forma empírica en los pacientes con factores de riesgo de CI; sobre todo, en UC. Esta nueva situación promueve un uso excesivo de antifúngicos con una consecuencias negativas evidentes: selección de especies resistentes, exposición innecesaria del paciente a los efectos farmacológicos secundarios y consecuente aumento de los costes farmacéuticos directos. En un intento de

seleccionar los pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento antifúngico empírico se han desarrollado diversas escalas o reglas predictivas del riesgo, la más utilizada actualmente en UC es el *Candida score*<sup>77</sup>.

### I.6.1. MODALIDADES DE TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LA CERTEZA DE INFECCIÓN.

#### 1) TRATAMIENTO PROFILÁCTICO.

La profilaxis se define como la administración de un tratamiento antifúngico en un paciente que no tiene evidencia de infección. Se realiza en pacientes con alto riesgo de infección fúngica (neoplasias hematológicas, TOS, determinados pacientes críticos) que no presentan signos ni síntomas de infección, con el objetivo de evitar el desarrollo de una CI, pero su uso generalizado en UC no está justificado<sup>101,102</sup>.

#### 2) TRATAMIENTO EMPÍRICO.

El tratamiento empírico se define como la administración de antifúngicos a pacientes con alto riesgo de enfermedad fúngica que presentan fiebre persistente y refractaria a tratamiento antibacteriano<sup>39,88</sup>. El problema de instaurar tratamiento empírico en las UC, donde numerosos pacientes tienen factores de riesgo para candidemia, es el sobretratamiento asociado<sup>39</sup>. Por lo que debe instaurarse en función de las escalas de riesgo de infección fúngica, como el *Candida Score* o la escala de Ostrosky-Zeichner<sup>103</sup>.

#### 3) TRATAMIENTO ANTICIPADO O PRESUNTIVO.

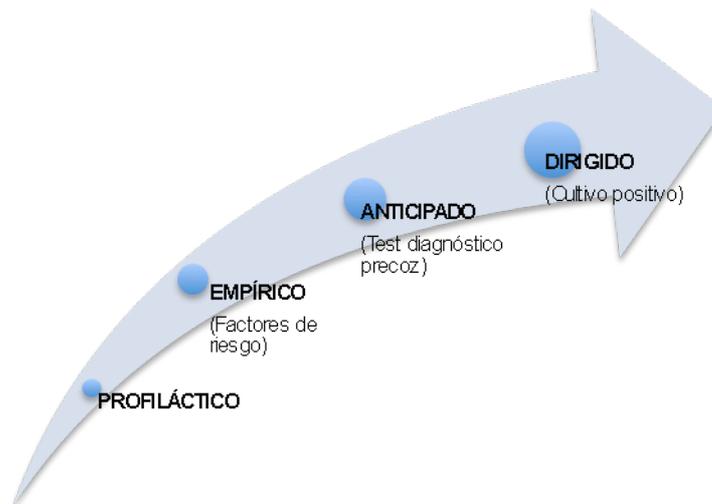
El tratamiento anticipado es el que se realiza a pacientes con factores de riesgo para desarrollar CI con uno o varios biomarcadores positivos (BG, manano/anti-manano, anti-micelio etc.) y un índice de colonización elevado<sup>103</sup>. Esta modalidad de terapia intenta asegurar el inicio precoz del tratamiento antifúngico pero minimizando al mismo tiempo la sobredosificación. En UC se

aconseja instaurar tratamiento anticipado cuando el paciente reúne las siguientes condiciones: estancia en UC >96 horas, tratamiento antibiótico de amplio espectro previo y presencia de otro factor de riesgo (sepsis grave, cirugía gastrointestinal o nutrición parenteral); evidencia de colonización multifocal por *Candida* y/o biomarcador positivo<sup>104</sup>.

#### 4) TRATAMIENTO DIRIGIDO.

El tratamiento antifúngico específico o dirigido es aquel que se instaura cuando se dispone de la confirmación microbiológica de infección y debe estar guiado por la sensibilidad *in vitro* de la especie aislada.

En la Figura I.9 se esquematizan los diferentes tipos de tratamiento antifúngico en función de la certeza diagnóstica de candidemia.



**Figura I.9.** Estrategias de tratamiento antifúngico en función de la certeza diagnóstica (Adaptado de Zaragoza y col.<sup>103</sup>).

#### I. 6.2. FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS.

La aparición de nuevos antifúngicos en los últimos años ha modificado profundamente el campo de la micología médica. Hasta finales del siglo XX, no existían muchas alternativas terapéuticas para tratar una IFI. Anfotericina B deoxicolato, 5-fluorocitosina y azoles como miconazol y ketoconazol se

empleaban en las micosis sistémicas, mostrando una eficacia reducida ya que su toxicidad limitaba la dosis de fármaco que podía administrarse. Por ello, en las últimas décadas se han desarrollado nuevos fármacos (equinocandinas) y nuevas formulaciones de antifúngicos (triazoles, formulaciones lipídicas de anfotericina B), más eficaces y de menor toxicidad, que han permitido mejorar el pronóstico de los enfermos con IFI. En la Tabla I.4 se describen de manera esquemática los diferentes tipos de antifúngicos en función de su diana y mecanismo de acción<sup>105</sup>.

Conocer las peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas del antifúngico son cruciales a la hora de seleccionar el tratamiento adecuado, debiendo considerarse su actividad metabólica y tipo de eliminación (hepática y/o renal), ya que estas podrían comprometer tanto la eficacia como la seguridad del antifúngico seleccionado<sup>51</sup>. Además, también se debe considerar la biodisponibilidad del fármaco en el órgano o tejido afectado, es decir, su distribución. El sistema nervioso central (SNC) y el humor vítreo son lugares de difícil acceso debido al gran tamaño de algunos antifúngicos o a la elevada unión a proteínas plasmáticas; fluconazol, voriconazol y 5-fluocitosina son los antifúngicos que mayores concentraciones alcanzan en estos “santuarios”<sup>106</sup>. Además, la actividad se correlaciona frecuentemente con la dosis y concentración mínima inhibitoria (CMI) del antifúngico, por lo que esta debe ser empleada como estrategia para optimizar su eficacia minimizando el riesgo de toxicidad o de alcanzar niveles inadecuados en el foco de infección.

Actualmente existen 3 grupos de fármacos antifúngicos utilizados para el tratamiento de las IFI:

- a) Polienos:
  - a. Anfotericina B deoxicolato.
  - b. Anfotericina B complejo lipídico.
  - c. Anfotericina B liposomal.

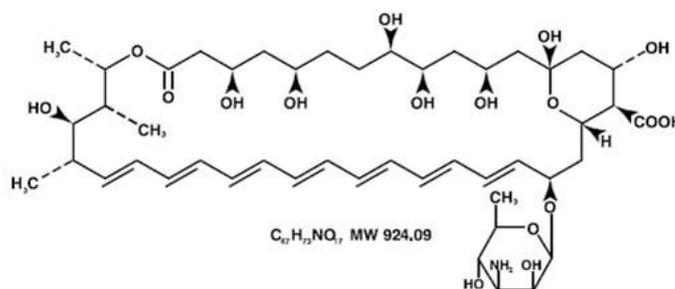
- b) Azoles:
- a. Fluconazol.
  - b. Voriconazol.
  - c. Posaconazol.
  - d. Itraconazol.
- c) Equinocandinas:
- a. Caspofungina.
  - b. Micafungina.
  - c. Anidulafungina.

**Tabla I.4.** Clasificación de los antifúngicos según su diana y mecanismo de acción (Adaptada de Lewis *et al.*<sup>105</sup>)

Diana:	Clase:	Mecanismo de acción:	Antifúngico:
Membrana celular:	<b>Azoles</b>	Inhibición de 14- $\alpha$ desmetilasa	Imidazoles: <b>Ketoconazol</b> <b>Miconazol</b> Triazoles: <b>Fluconazol</b> <b>Isavuconazol</b> <b>Posaconazol</b> <b>Voriconazol</b>
	<b>Polienos</b>	Unión al ergosterol alterando la permeabilidad de la membrana celular	<b>Anfotericina B</b>
	<b>Alilaminas</b>	Inhiben la escualeno epoxidasa y, por tanto, el ergosterol.	<b>Terbinafina</b>
Pared celular:	<b>Equinocandinas</b>	Inhiben la síntesis del (1,3)-B-D-glucano	Caspofungina Micafungina Anidulafungina
Núcleo:	<b>Antimetabolito de pirimidina</b>	Inhibe la síntesis de ácidos nucleicos	<b>5- fluorocitosina</b>
	<b>Anti-tubulina</b>	Bloquea la tubulina inhibiendo la división celular del hongo	<b>Griseofulvina</b>

## A) POLIENOS.

Los polienos fueron los primeros antifúngicos que se desarrollaron (la anfotericina B deoxicolato fue comercializada en 1958). La actividad antifúngica de los polienos se basa en la capacidad de unirse al ergosterol, provocando la formación de canales que permiten la salida de pequeñas moléculas del interior de la célula fúngica y la entrada de otras, alterando el equilibrio osmótico y provocando la muerte del hongo. Actualmente existen varias formulaciones menos tóxicas que la molécula original: anfotericina B liposomal, anfotericina B complejo lipídico y anfotericina B dispersión coloidal (esta última no comercializada en España).



**Figura I.10.** Estructura química de la anfotericina B.

Los polienos, fármacos con gran espectro de actividad antifúngica, presentan importantes interacciones farmacológicas que requieren ajuste de dosis en caso de insuficiencia orgánica. Así, en la disfunción hepática y renal, no se recomienda el uso de anfotericina B deoxicolato. La anfotericina B está especialmente indicada en casos de candidiasis neonatal y en candidiasis del sistema cardiovascular y del SNC; además, se recomienda como alternativa a las equinocandinas en el tratamiento de los pacientes neutropénicos con CI y candidemia<sup>107</sup>.

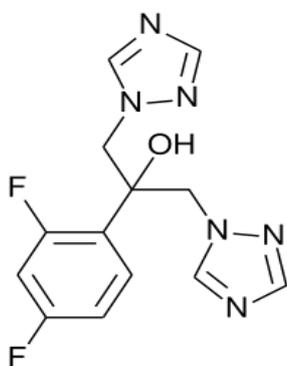
## B) AZOLES.

Los antifúngicos azólicos fueron desarrollados en la década de 1960, pero no se emplearon en la práctica clínica hasta 1969. Entre estos compuestos se incluyen los imidazoles, como ketoconazol y miconazol, y los triazoles, como

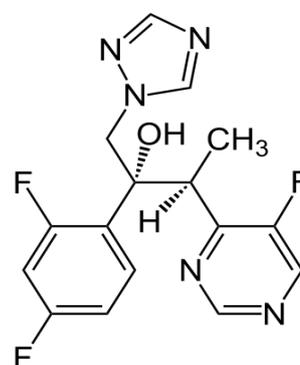
fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, albaconazol, ravuconazol e isavuconazol (los tres últimos aún no comercializados).

El principal mecanismo de acción de los azoles es bloquear la síntesis del ergosterol al inhibir la enzima 14- $\alpha$ desmetilasa, produciendo una alteración de la fluidez de la membrana celular y aumentando su permeabilidad; además, inhiben el crecimiento y la multiplicación celular.

Los antifúngicos azólicos más utilizados actualmente son el fluconazol, el voriconazol y el posaconazol.



**Figura I.11.** Estructura química del fluconazol.



**Figura I.12.** Estructura química del voriconazol.

Los azoles se metabolizan por isoenzimas del citocromo P450 en el hígado y tracto gastrointestinal, por lo tanto pueden tener interacciones medicamentosas con otros fármacos que también se metabolizan por estas enzimas y pueden requerir ajuste de dosis en caso de insuficiencia orgánica:

- Fluconazol: Solo precisa ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.
- Voriconazol e itraconazol no deben utilizarse por vía intravenosa en caso de insuficiencia renal. En presencia de disfunción hepática no se recomienda utilizar itraconazol, y voriconazol puede utilizarse, previo ajuste de dosis, si la disfunción hepática es moderada (Child-Pugh A y B).
- Posaconazol: no precisa ajuste de dosis en caso de disfunción hepática ni renal.

En los ensayos clínicos se ha demostrado una efectividad similar del fluconazol a la anfotericina B en pacientes no neutropénicos, pero con menos efectos secundarios en el caso del fluconazol<sup>108</sup>. Aunque *C. glabrata* y *C. krusei* tienen una sensibilidad disminuida y resistencia intrínseca respectivamente al fluconazol, voriconazol ha demostrado (en un estudio de no inferioridad) ser tan efectivo en el tratamiento de las candidemias por estas especies como la asociación de anfotericina B endovenosa seguida de fluconazol oral en pacientes no neutropénicos<sup>109</sup>, por lo que se recomienda el voriconazol para la desescalada a vía oral en estas candidemias<sup>88</sup>.

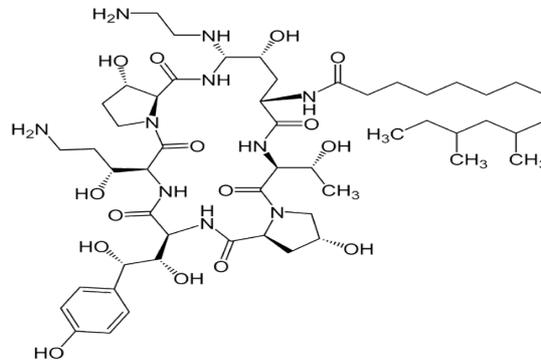
### C) EQUINOCANDINAS.

Las equinocandinas son antifúngicos lipopéptidos derivados de productos de la fermentación de varios hongos, que contienen como centro activo un hexapéptido cíclico con una cadena lipídica responsable de su actividad antifúngica. Su mecanismo de acción radica en la inhibición de la 1,3 $\beta$ -D-glucanosintetasa (esencial para la formación de polímeros de glucano en la pared celular). Su inhibición lleva al agotamiento del glucano de la pared celular, y con ello a una inestabilidad osmótica y en consecuencia a la lisis de la célula fúngica.

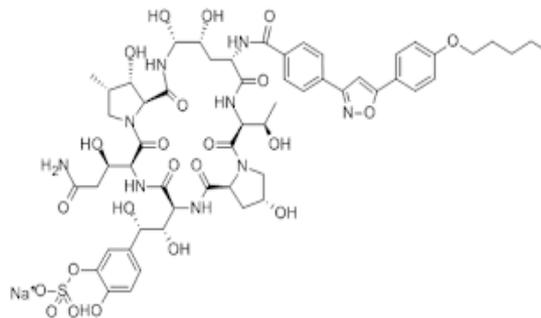
Las equinocandinas son los antifúngicos más recientes del mercado y aunque en las recomendaciones generales no se especifica cual debe utilizarse en cada situación clínica, sí que presentan algunas diferencias entre ellas (Tabla I.5). Se disponen exclusivamente de formulación intravenosa.

Son bien toleradas incluso en pacientes con inestabilidad hemodinámica o pacientes trasplantados y son seguras en el caso de disfunciones orgánicas (Tabla I.5). Además, tienen escasas interacciones con otros fármacos y no precisan de ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal<sup>107</sup>. Aunque la mayoría de especies son sensibles a casi todas las equinocandinas, anidulafungina y micafungina tienen CMI's más bajas que caspofungina para muchas especies de *Candida*. *C. parapsilosis* es menos sensible a las equinocandinas que otras especies y se han encontrado algunas cepas de *C.*

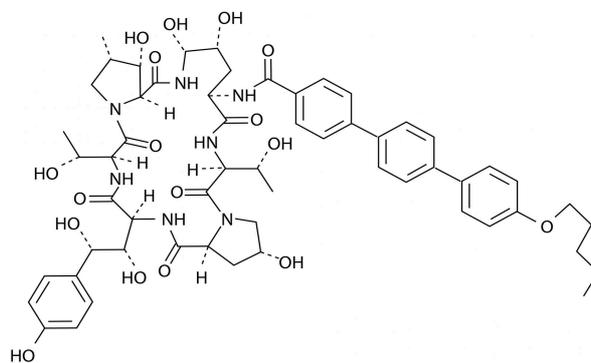
*parapsilosis* y *C. tropicalis*, resistentes o con sensibilidad disminuida a la caspofungina; no obstante, la resistencia a una equinocandina no implica resistencia cruzada con otras<sup>110</sup>.



**Figura I.13.** Caspofungina.



**Figura I.14.** Micafungina.



**Figura I.15.** Anidulafungina.

Las equinocandinas tienen un efecto post-antifúngico (PAFE) frente a *Candida* spp., más largo que el de los azoles. El PAFE es la supresión del crecimiento fúngico que persiste tras una exposición limitada a los antifúngicos. Este efecto es importante en la práctica ya que cuando el PAFE es breve se requieren dosis más frecuentes de antifúngico<sup>60</sup>. La eficacia clínica y la seguridad del tratamiento de la CI con equinocandinas se ha evaluado hasta en 6 ensayos clínicos aleatorizados de fase 3. Micafungina ha demostrado ser tan efectiva (estudio de no inferioridad) como la anfotericina B liposomal en adultos y niños, pero con menos efectos secundarios que la anfotericina B (menos reacciones infusionales y ausencia de nefrotoxicidad) y tan eficaz como caspofungina<sup>91,111</sup>. Anidulafungina ha demostrado en los ensayos clínicos la no inferioridad respecto al fluconazol en el tratamiento de las candidemias, y posiblemente mayor efectividad, especialmente en pacientes con APACHE II  $\geq 15$  o aquellos con sepsis y disfunción orgánica múltiple<sup>112</sup>.

Las equinocandinas han demostrado ser fármacos seguros y los efectos secundarios observados con su uso son poco invalidantes (flebitis, fiebre, dolor abdominal, náuseas/vómitos y diarrea); además, presentan mejor resultados en cuanto a la mortalidad que los azoles y polienos. Por ello, las guías actuales recomiendan las equinocandinas para el tratamiento inicial de candidemia y CI, en particular para pacientes no neutropénicos<sup>60</sup>. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) recomiendan el tratamiento empírico con caspofungina, anidulafungina o micafungina de los pacientes críticos con sospecha de CI<sup>51,88</sup>. A las tres equinocandinas se las considera equiparables terapéuticamente, pero la anidulafungina debe ser de elección en caso de pacientes con insuficiencia hepática y renal y en los pacientes trasplantados, dadas sus escasas interacciones medicamentosas. Las equinocandinas no deberían ser utilizadas para el tratamiento de infecciones fúngicas del sistema nervioso central o del tracto urinario, ya que no alcanzan concentraciones terapéuticas en estas localizaciones<sup>60</sup>.

**Tabla I.5.** Diferencias entre las equinocandinas disponibles en la actualidad.

	<b>CASPOFUNGINA</b>	<b>MICAFUNGINA</b>	<b>ANIDULAFUNGINA</b>
<b>DOSIS DE CARGA</b>	70mg	-	200mg
<b>DOSIS DIARIA</b>	50mg	100mg	100mg
<b>EDAD MÍNIMA</b>	>3 MESES	NEONATOS	ADULTOS
<b>INDICACIONES EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS</b>	Tratamiento empírico de pacientes con sospecha de IFI, fiebre y neutropenia	Profilaxis de infección por <i>Candida</i> en receptores de trasplantes hematopoyéticos.	NO
<b>METABOLISMO</b> <sup>39,60</sup>	Metabolismo hepático (hidrólisis hepática + N-acetilación) + degradación química espontánea a productos inactivos.	Metabolismo hepático (Arylsulfatasa+ metiltransferasa + CYP3A) + biotransformación enzimática.	Metabolización química lenta en condiciones fisiológicas de temperatura y pH a productos inactivos. No presenta metabolización hepática.
<b>AJUSTE DE DOSIS EN DISFUNCIÓN HEPÁTICA MODERADA</b>	REDUCIR DOSIS: 70mg de dosis de carga y 35mg/día si Child-Pugh 7-9	NO	NO
<b>AJUSTE DE DOSIS EN DISFUNCIÓN HEPÁTICA SEVERA</b>	NO DETERMINADO. (Faltan estudios)	NO DETERMINADO (Faltan estudios)	NO
<b>AJUSTE DE DOSIS EN DISFUNCIÓN RENAL</b>	NO	NO	NO
<b>INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS</b> <sup>1</sup> 13-116	DESCRITAS <sup>60</sup>	PUEDA TENERLAS (Su metabolismo modera el efecto del CYP3A4, isoenzima del CYP450, pudiendo tener interacciones medicamentosas)	NO
<b>PAFE ± SD (h)</b>	5.6 ± 0.57	5.0 ± 1.0	>12

### I. 6.3. RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS.

Fluconazol ha sido el antifúngico más utilizado para el tratamiento empírico, profiláctico o anticipado de la candidemia en pacientes estables hemodinámicamente. Aunque en algún estudio como el realizado en UC quirúrgicas francesas, entre 1998 y 2002, la administración de fluconazol a dosis elevadas en pacientes con índices de colonización elevados prevenía el desarrollo de CI<sup>78</sup>, actualmente se aconseja utilizar las escalas de riesgo para seleccionar a los pacientes de alto riesgo de CI que deban tratarse y así evitar la sobreutilización de antifúngicos y, secundariamente, el desarrollo de resistencias.

El estudio CANDIPOP realizó el análisis más reciente de las resistencias a los antifúngicos en nuestro país y detectó un claro incremento del porcentaje de aislados resistentes o menos sensibles a fluconazol con respecto a los datos existentes de un registro catalán realizado 9 años antes (20% vs. 7%)<sup>117,118</sup>. Guinea *et al.* detectaron una asociación entre el uso previo de fluconazol y la resistencia a dicho antifúngico así como a un mayor aislamiento de *C. glabrata*. Sólo un 2% de los aislamientos del estudio CANDIPOP fueron resistentes a las equinocandinas, no observándose ningún efecto en la distribución de las especies aisladas en relación con la introducción de las equinocandinas en nuestro medio, aunque existen datos que sí relacionan el uso de caspofungina con un incremento en la presencia de *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. krusei*<sup>43</sup>.

### I. 6.4. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO.

La duración apropiada del tratamiento antifúngico de una candidemia no ha sido valorada específicamente en estudios clínicos controlados, pero en la mayoría de las guías terapéuticas se recomienda suspender el tratamiento a los 14 días del primer hemocultivo negativo si existe mejoría del cuadro clínico. En presencia de endoftalmítis está recomendado prolongar la duración del tratamiento hasta completar 4 semanas tras la mejoría clínica y de los cultivos<sup>59</sup>.

### I.6.5. ELECCIÓN DEL ANTIFÚNGICO.

La administración de tratamiento antifúngico precoz y adecuado a todos los pacientes con CI y la valoración de la retirada de los catéteres vasculares, en especial si estos pueden ser el origen de la infección, es la actitud recomendada en las guías terapéuticas españolas, americanas y europeas<sup>88</sup>. Para la elección del antifúngico empírico para el tratamiento de una candidemia, hay que tener en cuenta el estado clínico del paciente, la distribución de las diferentes especies de *Candida* en cada área geográfica o unidad de hospitalización y la prevalencia de las resistencias a antifúngicos. Además, determinadas características del paciente, como la edad, presencia de neutropenia, condiciones asociadas (nutrición parenteral, cirugía previa abdominal) u otros factores de riesgo específicos y la exposición previa a azoles también deben ser valoradas para elegir el tratamiento antifúngico más adecuado<sup>59</sup>.

Se recomienda el tratamiento con fluconazol en los pacientes con candidemia hemodinámicamente estables y sin neutropenia asociada ni exposición previa a azoles. En caso de sepsis grave o inestabilidad hemodinámica se aconseja una terapia antifúngica de amplia cobertura y con potente actividad intrínseca durante las primeras horas de evolución. En estos casos el fluconazol pasaría a segunda línea y sería de elección el tratamiento con equinocandinas, ya que han demostrado menos efectos secundarios y menos interacciones medicamentosas que los polienos, que también serían de elección en estos casos<sup>59</sup>.

La candidemia en pacientes portadores de catéteres venosos centrales, pacientes con hiperalimentación por nutrición parenteral, o en la población neonatal, está causada en un elevado porcentaje por *C. albicans* o *C. parapsilosis*, ambas especies con niveles de resistencia a azoles muy bajos, por lo que el tratamiento con fluconazol en estos casos sería adecuado. En pacientes críticos graves, con inestabilidad hemodinámica o con sospecha de endocarditis, las equinocandinas son el antifúngico de elección, ya que tienen una actividad bactericida frente a *Candida* y tienen pocos efectos colaterales en

comparación con la anfotericina B liposomal. El tratamiento antifúngico puede ser modificado cuando se conozca la sensibilidad del aislamiento, y se recomienda desescalar a fluconazol siempre que el aislado sea sensible y las condiciones de estabilidad del paciente lo permitan<sup>119</sup>.

#### I.6.6. OTROS ASPECTOS DEL TRATAMIENTO DE LA CANDIDEMIA EN UNIDADES DE CRÍTICOS.

- Una vez el tratamiento antifúngico esté instaurado, se deberán realizar hemocultivos cada 72 horas para el seguimiento de la infección y monitorizar la respuesta al tratamiento. El antifúngico se deberá mantener 14 días tras el primer hemocultivo negativo y la resolución de la sintomatología del paciente<sup>39</sup>.
- En los pacientes con mejoría clínica y negativización de los hemocultivos, se recomienda desescalar el tratamiento antifúngico, pasándolo a vía oral durante los 14 días siguientes al hemocultivo negativo. Fluconazol sería el tratamiento de elección para las especies sensibles y voriconazol para infecciones por *C. krusei* o *C. glabrata*<sup>39</sup>.
- En todos los pacientes con candidemia debe realizarse examen del fondo de ojo, durante la primera semana, para descartar una diseminación intraocular de la infección. En el caso de hemocultivos persistentemente positivos a pesar del tratamiento antifúngico debe descartarse la presencia de endocarditis mediante ecocardiografía (transtorácica o transesofágica). En ambos casos, la duración del tratamiento antifúngico debe prolongarse un mínimo de 4 semanas.
- La retirada de catéter venoso central se recomienda, aunque hay autores que no la justifican debido a la ausencia de estudios adecuadamente aleatorizados. Es más, en un estudio de 842 adultos con candidemia, no se observó beneficio de la retirada precoz del catéter cuando se realizó el análisis multivariante. Pese a estos datos, las guías continúan aconsejando

la retirada precoz del catéter, sobre todo si se sospecha como posible foco de candidemia<sup>59,120</sup>.

- La producción de biopelículas por algunas especies de *Candida* es un fenómeno que contribuye a aumentar su patogenicidad en las infecciones relacionadas con los catéteres intravasculares. A diferencia de los azoles, las equinocandinas y la anfotericina B poseen buena penetración y actividad fungicida en biopelículas de *Candida* formadas sobre dispositivos intravasculares, por lo que serían de elección en estos casos<sup>39</sup>.



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**



## **A. HIPÓTESIS.**

El cambio en la epidemiología de las candidemias observado en la Unidad de Reanimación del HUP La Fe en la última década, con un aislamiento de *C. parapsilosis* muy superior al observado en otras UC del hospital, se debe a las especiales características y manejo de los pacientes ingresados en dicha Unidad.

## **B. OBJETIVOS.**

### **Objetivo principal.**

1. Analizar las características epidemiológicas de los episodios de candidemia diagnosticados en los pacientes adultos ingresados en las Unidades de Críticos HUP La Fe desde el año 2005 al 2013.

### **Objetivos secundarios.**

1. Analizar los cambios que ha habido en la distribución de especies causantes de candidemia, a lo largo de los años estudiados y evaluar la repercusión del traslado al nuevo HUP La Fe en la incidencia y etiología de las candidemias en las UC.
2. Analizar las características peculiares de las candidemias por *C. parapsilosis*, evaluando la incidencia de *C. parapsilosis* sensu stricto, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*, analizando las características clínicas y factores de riesgo asociadas a estas especies.
3. Analizar los factores de riesgo que presentan los pacientes ingresados en UC para candidemia por *C. parapsilosis* complex y compararlos con los que presentan los pacientes que han presentado candidemia por otras especies de *Candida*. Analizar la distribución de estos factores de riesgo en las distintas UC.

4. Analizar la mortalidad y morbilidad asociada a la candidemia por *C. parapsilosis* complex y compararla con la asociada a otras especies de *Candida*.
5. Analizar el tratamiento administrado a los pacientes con candidemia y la sensibilidad de los aislamientos de *Candida* spp. a los diferentes antifúngicos.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS.**



Para realizar el presente estudio, se solicitó y concedió autorización por parte del Comité de Ética e Investigación Sanitaria del HUP La Fe (anexo 1).

### **III.1. DESCRIPCIÓN DEL ENTORNO. CARACTERÍSTICAS DEL CENTRO.**

El HUP La Fe es el hospital de referencia de la Comunidad Valenciana y presta atención sanitaria en régimen de urgencia, ambulatorio, hospitalización y hospitalización a domicilio en todas las especialidades médico-quirúrgicas del niño, adulto y la mujer existentes en la actualidad. Dispone de 992 camas de agudos y críticos y registra anualmente unos 5.000 nacimientos, cerca de 50.000 ingresos, 30.000 intervenciones quirúrgicas y 240.000 urgencias. Es el primer hospital de España acreditado para hacer todo tipo de trasplantes de órganos y tejidos.

El HUP La Fe cuenta con 3 UC para pacientes adultos: la Unidad de Medicina Intensiva (UCI) con 24 camas para pacientes críticos médicos a cargo del Servicio de Medicina Intensiva, la Unidad de Reanimación (Reanimación o UCI postquirúrgica) con 36 camas para pacientes críticos postquirúrgicos, traumatismos craneoencefálicos o politraumatizados, y la Unidad de Quemados Críticos con 6 camas para grandes quemados, ambas a cargo del Servicio de Anestesiología y Reanimación. La Unidad de Quemados Críticos está acreditada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España como Unidad de Referencia nacional.

Desde el 29 de noviembre de 2010 hasta el 20 de febrero de 2011 se procedió al traslado del hospital desde su antigua ubicación (Avenida Campanar) a la actual (Avenida Fernando Abril Martorell). El traslado de las UC se realizó el 20 de febrero de 2011. En su antigua ubicación, el hospital estaba dividido en varios pabellones y en cada pabellón disponía de una UC específica: el Pabellón Infantil, con una UC específica para niños, a cargo del Servicio de Pediatría; el Pabellón Maternal, con una UC específica para pacientes de Ginecología y Obstetricia, con 6 camas; el Pabellón de Rehabilitación, con UC específica para grandes quemados y pacientes politraumatizados, con 9 camas

(ambas a cargo del Servicio de Anestesiología y Reanimación); y el Pabellón Central, con una UC postquirúrgica de 27 camas a cargo del Servicio de Anestesiología y Reanimación, y una UC médica, con 22 camas, a cargo del Servicio de Medicina Intensiva.

El Servicio de Microbiología del HUP La Fe dispone de todos los aislamientos de los agentes causales de fungemia desde el año 1995 hasta la actualidad, los resultados de su identificación y de los estudios de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos.

### **III. 2. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional, desarrollado en el HUP La Fe (Servicio de Anestesiología y Reanimación, Servicio de Medicina Intensiva y Servicio de Microbiología) desde enero 2005 a diciembre 2013.

#### **III. 2.1. SUJETOS DEL ESTUDIO.**

##### *a) Criterios de inclusión.*

Todos los pacientes mayores de 16 años ingresados en alguna de las UC del HUP La Fe (UCI, Reanimación o Quemados) con aislamiento de *Candida* spp. en hemocultivo durante su ingreso en estas Unidades (a partir de las 48 h de ingreso y hasta 48 h tras su traslado a planta de hospitalización) desde enero 2005 hasta diciembre 2013.

##### *b) Criterios de exclusión.*

Se descartaron todos aquellos pacientes en los que se objetivó que la historia clínica no estaba completa o estaba ilegible y todos aquellos que no cumplían los criterios de inclusión arriba expuestos.

### III. 2.2.RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN.

Los episodios de candidemia que se produjeron en las UC del HUP La Fe durante el periodo estudiado, fueron facilitados por el Servicio de Microbiología. Tras la confirmación de cada caso de candidemia y la exclusión de aquellos pacientes que no cumplían los criterios de inclusión o que no tenían las historias clínicas completas o legibles, se procedió a recoger la información demográfica, microbiológica y clínica necesaria en una tabla de Excel diseñada para tal fin (Excel 2011 para Mac, Microsoft Co, versión 14.0.0, California, EEUU). Una vez completada la recogida de datos, se contactó con la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe para el análisis estadístico de los mismos.

### III.2.3.VARIABLES.

En cada episodio de candidemia se recogieron datos demográficos, clínicos y microbiológicos.

Se consideró “día 0” el día del primer hemocultivo positivo para *Candida* spp.

Se analizaron las siguientes variables:

- Demográficas:
  - Sexo.
  - Edad.
  - Unidad de ingreso.
  
- Relacionadas con el ingreso en la UC:
  - Fecha de ingreso y de alta en el hospital y en la UC.
  - Tiempo de estancia hospitalaria.
  - Tiempo de estancia en la UC.
  - Tiempo de estancia hospitalaria previa al día 0.
  - Tiempo de estancia en la UC previa al día 0.

- Motivo de ingreso:
  - Enfermedad médica.
  - Cirugía programada.
  - Cirugía Urgente.
  - Complicación postquirúrgica.
  - Politraumatismo/Traumatismo craneoencefálico (TCE).
  - Gran Quemado.
- Enfermedad:
  - Dolencia médica.
  - Trasplante de órgano.
  - Cirugía cardíaca.
  - Neurocirugía.
  - Cirugía torácica.
  - Cirugía general.
  - Cirugía urológica.
  - Cirugía vascular.
  - Politraumatismo, cirugía ortopédica o traumatología.
  - Grandes quemados.
- Relacionadas con la gravedad de la infección, gravedad clínica y disfunción orgánica asociada (Escala APACHE II y SOFA, anexo 2 y 3):
  - APACHE II (*“Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II”*) al ingreso.
  - APACHE II el día 0.
  - SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) al ingreso.
  - SOFA el día 0.
  - Sepsis.
  - Shock séptico.
  - Disfunción multiorgánica.
  - Mortalidad:
    - Inmediata: durante las 48 h tras el primer hemocultivo positivo para *Candida* spp.
    - Precoz: 3-7 días tras el día 0.
    - Tardía: 8-30 días tras el día 0.
  - Supervivencia a los 30 días de la candidemia.

- Comorbilidades y enfermedades de base:
  - Inmunosupresión.
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
  - Diabetes.
  - Neoplasia/ TOS.
  - Leucemia/Linfoma/TPH.
  - Alcoholismo.
  - Cirrosis.
  - Adicción a drogas vía parenteral (ADVP).
  - Infección por VIH.
  - Tratamiento previo con corticoides.
  - Tratamiento previo con citostáticos.
  - Insuficiencia renal crónica.
  - Cardiopatía.
  
- Factores de riesgo de candidemia y tratamientos recibidos:
  - Nutrición parenteral:
    - Central.
    - Periférica.
  - Catéter venoso central (CVC):
    - Inserción central.
    - Inserción periférica.
    - Número de CVC.
    - Retirada en las primeras 48 h tras el hemocultivo positivo.
  
  - Necesidad de terapias de reemplazamiento renal (TCRR).
  - Necesidad de dispositivo de membrana extracorpórea (ECMO).
  - Tratamiento antibiótico de amplio espectro. Tiempo de tratamiento.
  - Tratamiento antifúngico empírico/específico. Tiempo de administración.
  - Necesidad de ventilación mecánica y días de ventilación mecánica durante el ingreso.
  - Necesidad de traqueostomía.

- *Candida* Score.
  
- Colonización multifocal:
  - Orina.
  - Broncoaspirado (BAS).
  - Exudado rectal.
  - Otras colonizaciones.
  
- Datos de laboratorio y microbiológicos:
  - Especie aislada.
  - Sensibilidad *in vitro* a antifúngicos (anfotericina B, anidulafungina, caspofungina, micafungina, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, 5-fluorocitosina).
  - Marcadores biológicos de infección (leucocitos, neutrófilos, PCR, PCT).
  - Otros datos analíticos (bioquímica y hemograma).
  - Evolución clínica y microbiológica tras el tratamiento.
  
- Tratamiento antibiótico recibido durante el ingreso.
  
- Tratamiento antifúngico recibido:
  - Tratamiento antifúngico empírico:
    - Fármaco.
    - Fecha de inicio y de finalización del tratamiento.
  - Tratamiento antifúngico dirigido:
    - Fármaco.
    - Fecha de inicio y de finalización del tratamiento.
  - Erradicación microbiológica de la infección por *Candida*.
  - Mejoría del paciente.

### III.2.4. PROCESAMIENTO DE LOS HEMOCULTIVOS, IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE CAUSAL Y ESTUDIO *IN VITRO* DE LA SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA.

Todos los hemocultivos fueron extraídos en condiciones asépticas y procesados por el sistema automatizado BacT/ALERT™ (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia) en el Servicio de Microbiología del HUP La Fe. Los aislados de *Candida* a partir de hemocultivos y puntas de catéter fueron identificados por sus características bioquímicas o mediante secuenciación de ácidos nucleicos. El patrón bioquímico de los aislados fue determinado mediante técnicas de asimilación/fermentación de hidratos de carbono: AuxaColor™ 2 (Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, Francia), API ID20C (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia) o VITEK 2 ID-YST card (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). Todos los aislados identificados como *C. parapsilosis* por estas técnicas fueron re-identificados mediante secuenciación molecular para distinguir las especies del complejo *C. parapsilosis* (*C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*) siguiendo la técnica descrita por Tavanti *et al.*<sup>6,121,122</sup>.

El estudio de sensibilidad *in vitro* de todos los aislamientos a anfotericina B, anidulafungina, caspofungina, micafungina, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y 5-fluorocitosina fue realizado mediante la técnica de microdilución colorimétrica Sensititre YeastOne™ (TREK Diagnostic Systems, Cleveland, EEUU) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Los resultados de esta técnica se correlacionan completamente con los del documento M27-A3 del Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI), considerado como método de referencia para el estudio de la sensibilidad *in vitro* para las levaduras<sup>123</sup>.

Para clasificar a los aislamientos como sensibles, sensibles-dosis dependiente, intermedios o resistentes se aplicaron los puntos de corte especie-específicos publicados en el documento M27-S3<sup>123</sup>. Para aquellas combinaciones especie-antifúngico en las que no se dispone de puntos de corte clínico se aplicaron los puntos de corte epidemiológicos (ECV) publicados que permiten separar los aislados salvajes (sin mecanismo de resistencia) de los no salvajes que pueden tener algún mecanismo de resistencia<sup>124,125</sup>.

En la Tabla III.1 se indican los puntos de corte clínicos según el CLSI de los antifúngicos más utilizados para las principales especies de *Candida*.

**Tabla III.1.** Puntos de corte clínicos de los diferentes fármacos antifúngicos para las principales especies de *Candida* adoptados por el CLSI<sup>88,122</sup>.

Especie de <i>Candida</i>	Fármaco	PUNTOS DE CORTE CLÍNICOS (mg/L)			
		S	SDD	I	R
<i>C. albicans</i>	FLC	≤2	4		≥ 8
	ITZ	≤0,12	0,25-0,5		≥ 1
	VOR	≤0,12		0,25-0,5	≥ 1
	POS				
	AND	≤0,25		0,5	≥ 1*
	CAS	≤0,25		0,5	≥ 1*
	MCF	≤0,25		0,5	≥ 1*
<i>C. glabrata</i>	FLC		32		≥ 64
	ITZ				
	VOR				
	POS				
	AND	≤ 0,12		0,25	≥ 0,5*
	CAS	≤ 0,12		0,25	≥ 0,5*
	MCF	≤ 0,12		0,12	≥ 0,25*
<i>C. parapsilosis</i>	FLC	≤ 2	4		≥ 8
	ITZ				
	VOR	≤ 0,12		0,25-0,5	≥ 1
	POS				
	AND	≤ 2		4	≥ 8*
	CAS	≤ 2		4	≥ 8*
	MCF	≤ 2		4	≥ 8*
<i>C. tropicalis</i>	FLC	≤ 2	4		≥ 8
	ITZ				
	VOR	≤ 0,12		0,25-0,5	≥ 1
	POS				
	AND	≤ 0,25		0,5	≥ 1*
	CAS	≤ 0,25		0,5	≥ 1*
	MCF	≤ 0,25		0,5	≥ 1*
<i>C. krusei</i>	FLC				
	ITZ				
	VOR	≤ 0,5		1	≥ 2
	POS				
	AND	≤ 0,25		0,5	≥ 1*
	CAS	≤ 0,25		0,5	≥ 1*
	MCF	≤ 0,25		0,5	≥ 1*
<i>Candida spp.</i>	FLC	≤ 8	16-32		≥ 64
	ITZ	< 0,125	0,25 – 0,5		≥ 1
	VOR	≤ 1	2		≥ 4
	AND	≤ 2			> 2*
	CAS	≤ 2			> 2*
	MCF	≤ 2			> 2*

I: intermedia, R: resistente, S: sensible, SDD: sensible dependiente de la dosis. FLC: fluconazol, ITZ: itraconazol, VOR: voriconazol, POS: posaconazol, AND: anidulafungina, CAS: caspofungina, MCF: micafungina. \* Para las equinocandinas los aislados resistentes se consideran "No sensibles".

En la Tabla III.2 se indican los puntos de corte epidemiológicos<sup>124</sup>.

**Tabla III.2.** Puntos de corte epidemiológicos de las diferentes especies de *Candida* para los principales antifúngicos<sup>125,126</sup>.

<b>Especie de <i>Candida</i></b>	<b>Fármaco</b>	<b>PCE (mg/L)</b>
<b><i>C. parapsilosis complex</i></b>	AND	8
	CAS	2
	MCF	4
	FLC	4
	VOR	0,06
	AMB	1
	POS	0,12
	ITZ	0,5
	5FC	0,5
<b><i>C. parapsilosis sensu stricto</i></b>	FLC	4
	VOR	0,06
	POS	0,12
	ITZ	0,5
<b><i>C. albicans</i></b>	AND	0,25
	CAS	0,25
	MCF	0,06
	FLC	2
	VOR	0,06
	AMB	2
	POS	0,25
	ITZ	0,5
	5FC	1
<b><i>C. orthopsilosis</i></b>	CAS	ND
	FLC	4
	VOR	0,06
	ITZ	0,5
<b><i>C. tropicalis</i></b>	AND	1
	CAS	0,25
	MCF	0,12
	FLC	8
	VOR	0,25
	AMB	2
	POS	2
	ITZ	1
	5FC	0,5
<b><i>C. glabrata</i></b>	AND	0,12
	CAS	0,25
	MCF	0,06
	FLC	128
	VOR	2
	AMB	2
	POS	4
	ITZ	4
	5FC	0,25

\*PCE: punto de corte epidemiológico.

### III. 2.5. DEFINICIONES.

Para llevar a cabo nuestra recogida y análisis de los datos, se definieron los siguientes criterios:

*Episodio de candidemia:* Aislamiento en el hemocultivo de una especie de *Candida* acompañado de síntomas y signos compatibles con infección fúngica diseminada. Por cada episodio de candidemia se recogió exclusivamente los datos correspondientes al primer aislamiento identificado.

Todo episodio de candidemia ocurrido en el mismo paciente después de 30 días desde el aislamiento inicial, se consideró como un nuevo episodio. También se consideró nuevo episodio el aislamiento de una especie diferente de *Candida* después del caso inicial.

*Candidemia UC:* Todo episodio de candidemia que se detecta desde 48h tras su ingreso en UC hasta 48 h tras el alta de UC.

*Candidemia intercurrente o de brecha:* Episodio de candidemia en pacientes con más de 5 días de tratamiento antifúngico sistémico antes de la extracción del hemocultivo positivo.

*Candidemia relacionada con el catéter:* Cuando se aísla la misma especie de *Candida* en hemocultivo de vena periférica y en el cultivo de la punta del catéter.

*Candidemia mixta:* Aislamiento de dos o más especies diferentes en hemocultivos en el mismo episodio de candidemia.

*Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):* El SIRS es considerado como la respuesta fisiopatológica a la agresión, ya sea de origen infeccioso (sepsis) como no infeccioso (quemaduras, traumatismos, pancreatitis). Para el diagnóstico de SIRS se requiere la presencia de al menos dos de los siguientes criterios:

- Temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ .
- Frecuencia cardíaca  $>90$  lpm.
- Hiperventilación (frecuencia respiratoria  $>20/\text{min}$  o  $\text{Pa CO}_2 <32$  mmHg).
- Leucocitos  $>12000/\mu\text{L}$  o  $<4000/\mu\text{L}$ .

*Sepsis grave:* Cuando la sepsis se asocia a disfunción orgánica, hipoperfusión (lactato plasmático  $>2$  mmol/L) o hipotensión (presión arterial sistólica  $<90$  mmHg, presión arterial media  $<60$  mmHg o un descenso  $>40$  mmHg de las cifras basales de tensión arterial).

*Shock séptico:* Sepsis con hipotensión refractaria a la fluidoterapia y, por tanto, con necesidad de vasopresores.

*Mortalidad inmediata:* Si tiene lugar en las primeras 48 h tras el diagnóstico.

*Mortalidad precoz:* Si tiene lugar entre los 3 y 7 días siguientes al diagnóstico.

*Mortalidad tardía:* Si tiene lugar entre los 8 a 30 días tras el diagnóstico.

Para valorar la gravedad clínica de los pacientes en cada episodio de candidemia se determinó la puntuación APACHE II y el SOFA en el día de ingreso en la UC y en el día de la candidemia:

*APACHE II:* es el acrónimo en inglés de *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*. Es un sistema de clasificación de gravedad de enfermedades surgido en 1986 y que utiliza un sistema de puntos (*score*) para definir la gravedad de pacientes adultos ingresados en UC (anexo 2). Una puntuación de 0 a 4 se corresponde con un 4% de mortalidad, de 5 a 9 con un 8% de mortalidad, de 10 a 14 con un 15% de mortalidad, de 15 a 19 con un 25% de mortalidad, de 20 a 24 con un 40% de mortalidad, 25 a 29 con un 55% de mortalidad, 30 a 34 con un 75% de mortalidad y más de 34 con un 85% de mortalidad<sup>127</sup>.

**SOFA:** es el acrónimo en inglés de *Sequential Organ Failure Assessment*. También es un sistema de clasificación por puntos (*score*) que se utiliza para seguir el estado del paciente durante su estancia en la UC. Brinda datos dinámicos sobre el estado del paciente utilizando 6 puntuaciones para valorar los sistemas respiratorio, cardiovascular, hepático, renal y neurológico (ver anexo 3)<sup>128</sup>.

### **III. 2.6. ESTIMACIÓN DE LA INCIDENCIA.**

Se calcularon las incidencias de candidemia en hospitalizados en UC expresadas por 1000 pacientes ingresados en UC por año, usando como denominador los datos suministrados por el Servicio de Documentación Clínica del HUP La Fe.

### **III. 3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se efectuó a partir de una única base de datos, creada en una tabla de Excel (Excel 2011 versión 14.0.0 para Mac, Microsoft Co, California, EEUU), en la que se recogieron las variables de las historias clínicas tanto en papel (en los primeros años del estudio) como digitalizadas y las disponibles en el programa informático específico para las UC que se puso en marcha en todas las UC del HUP La Fe a partir de febrero 2011.

#### Estadística descriptiva.

Las variables continuas con distribución normal se expresaron como media y desviación estándar (SD). Las variables continuas que no seguían una distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico (IQR). Las variables categóricas se resumieron como frecuencias media o número (n) y porcentaje (%).

Se realizó un análisis del conjunto de todas las UC en el periodo estudiado y, posteriormente, el mismo análisis en cada Unidad de forma global y en cada

año de estudio. También se analizaron las variables a estudio en función de la especie de *Candida* aislada.

#### Estadística inferencial.

Las variables categóricas se compararon usando el test chi-cuadrado ( $\chi^2$ ). Para valorar la existencia de factores de riesgo relacionados preferentemente con la candidemia por *C. parapsilosis*, se analizaron los factores de riesgo que presentaban los pacientes con *C. parapsilosis* y los que presentaban los pacientes con candidemia por *C. albicans* (las dos especies de *Candida* más frecuentes en nuestras UC) y posteriormente se compararon los factores de riesgo de los pacientes con *C. parapsilosis* frente a los que presentaban los pacientes con otras especies de *Candida* (englobando todas las *Candida* no *parapsilosis* en otro grupo). Se realizó un análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística.

También se analizaron los casos de *C. parapsilosis* como *C. parapsilosis complex*, valorando la distribución de *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis* en el periodo estudiado en nuestras UC. Se analizaron las características demográficas de las candidemias por *C. parapsilosis sensu stricto* y *C. orthopsilosis* (ya que *C. metapsilosis* fue muy poco frecuente) y se realizó un análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística para analizar la presencia de factores de riesgo relacionados de forma estadísticamente significativa con alguna de las especies.

Para analizar el tiempo de seguimiento y el *éxito* asociado a la candidemia se realizaron curvas de Kaplan- Meier y se compararon mediante el log Rank test.

El nivel de significación estadística se estableció con un nivel de  $p < 0,05$ .

El análisis estadístico se realizó con el *software R*, versión 3.3.1 (R Project Statistical Computing, <http://www.r-project.org/>) con la ayuda de la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.



#### **IV. RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL.**



#### IV.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E INCIDENCIA DE LOS CASOS DETECTADOS.

Según los datos facilitados por el Servicio de Documentación Clínica y Admisión del HUP La Fe, desde enero 2005 a diciembre 2013 ingresaron 43.743 pacientes en las UC de este hospital.

El número de ingresos anuales en cada UC en el periodo estudiado se indica en la Tabla IV.1. En la Tabla IV.2 se refleja el tiempo medio de estancia en días en cada Unidad, según los datos facilitados por el Servicio de Documentación Clínica, analizando individualmente la Unidad de Quemados debido a sus especiales características.

**Tabla IV.1.** Número de ingresos anuales en cada UC.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
<b>REA*</b>	3193	3105	3418	3500	3486	3357	2470	2577	2609	<b>27715</b>
<b>UCI</b>	1654	1684	1806	1896	1696	1561	1721	1838	2172	<b>16028</b>
<b>TOTAL</b>	<b>4847</b>	<b>4789</b>	<b>5224</b>	<b>5396</b>	<b>5182</b>	<b>4918</b>	<b>4191</b>	<b>4415</b>	<b>4781</b>	<b>43743</b>

\*REA: Unidad de Reanimación.

**Tabla IV.2.** Tiempo de estancia media anual (días) en cada UC.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Media
<b>REA</b>	4,1	4,4	4,4	4,1	4,1	4	4,3	4,5	4,1	<b>4,2</b>
<b>QUEM</b>							13,3	11,9	8,0	<b>11,1</b>
<b>UCI</b>	4	3,9	3,9	3,5	3,8	4,0	3,8	3,7	3,4	<b>3,8</b>

REA: Unidad de Reanimación. QUEM: Unidad de Quemados Críticos.

#### IV. 1.1. EPISODIOS DETECTADOS.

Durante el periodo de estudio se registraron 311 episodios de candidemia en las UC del HUP La Fe. De este total, 44 episodios no cumplieron los criterios de inclusión (ya que la candidemia se diagnosticó en las primeras 48 h de ingreso en la UC) y en otros 33 episodios las historias clínicas estaban incompletas, por lo que finalmente se incluyeron en el presente estudio 234 episodios de candidemia.

En la Tabla IV.3 se indica el número de candidemias registradas por año de estudio en cada UC y el total de todas ellas por año.

**Tabla IV.3.** Candidemias registradas por año en cada UC del HUP La Fe.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
<b>REA</b>	7	24	22	24	25	31	21	5	12	<b>171</b>
<b>UCI</b>	6	15	16	8	2	3	1	6	4	<b>61</b>
<b>QUEM</b>							0	2	0	<b>2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>39</b>	<b>38</b>	<b>32</b>	<b>27</b>	<b>34</b>	<b>22</b>	<b>13</b>	<b>16</b>	<b>234</b>

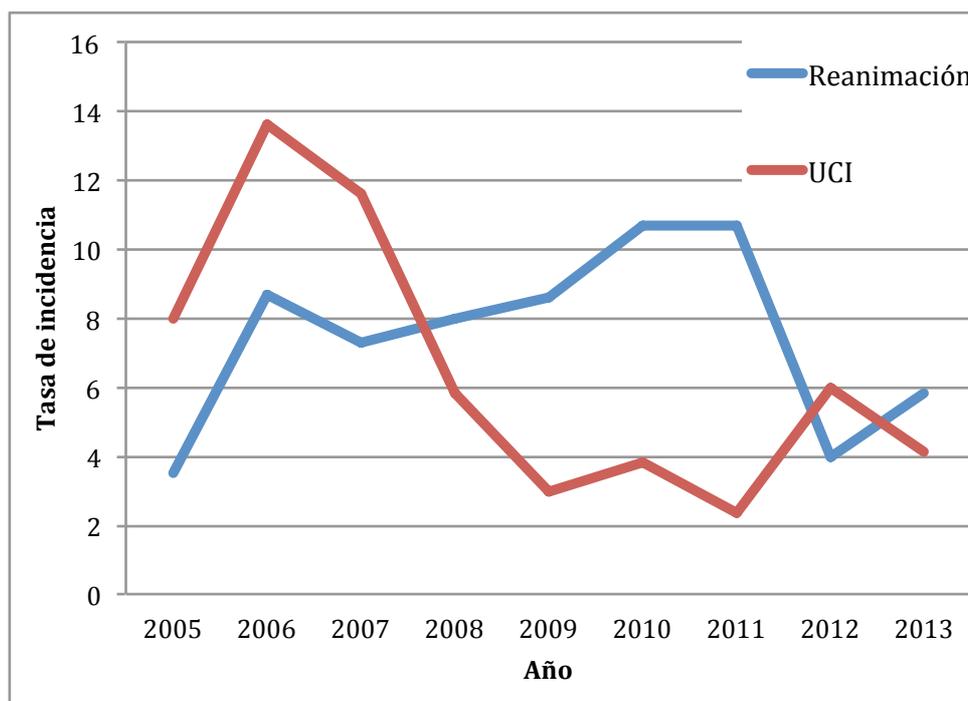
\*REA: Unidad de Reanimación.

#### IV. 1.2. INCIDENCIA.

Las tasas de incidencia variaron entre 2,32-13,6/1000 pacientes/año en UCI, 3,5-10,7/1000 pacientes/año en Reanimación y 19,2-52,6/1000 pacientes/año en Quemados. Para facilitar los cálculos, la Unidad de Quemados se consideró parte de la Unidad de Reanimación hasta 2011, fecha en la cual empezó a funcionar de forma independiente.

En la Figura IV.1 se muestra la tasa de incidencia de candidemia en la Unidad de Reanimación y en la UCI. La UC de Quemados no se refleja por su gran

variabilidad debido al escaso número de pacientes ingresados. Destaca un pico de incidencia en UCI de 2005 a 2008 y otro en Reanimación de 2009 a 2011. Durante todo el periodo analizado, la tasa de incidencia de candidemia en Reanimación fue superior a la encontrada en la UCI, excepto de 2005 a 2008 y en 2012.



**Figura IV.1.** Tasa de incidencia anual (/1000 pacientes) de candidemia en Reanimación y UCI del HUP La Fe.

En España, las tasas de incidencia de candidemia, publicadas en el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI médica (ENVIN-UCI) ([hws.vhebron.net/envin-helics/](http://hws.vhebron.net/envin-helics/)) durante el periodo estudiado, variaron entre 1,83 y 3,94/1000 pacientes/año, con una media de 2,86/1000 pacientes/año y con un pico de incidencia que tuvo lugar en 2009, en que alcanzó una media de 3,94/1000 pacientes/año. Estas tasas son notablemente inferiores a las observadas en las UC de nuestro hospital. Concretamente, en 2007 la tasa registrada en el ENVIN fue 2,8/1000 pacientes/año, mientras que en Reanimación y en UCI de nuestro hospital fue 7,3 y 11,6/1000 pacientes/año, respectivamente. En 2009, año en que se observó el pico de incidencia más elevado en el ENVIN (3,94/1000 pacientes/año), la tasa de incidencia en UCI

fue inferior (3/1000 pacientes/año) aunque en Reanimación continuó siendo más elevada (8,6/1000 pacientes/año). En 2010 el estudio ENVIN registró una incidencia de candidemia de 2,95/1000 pacientes/año, muy inferior a la observada en nuestro hospital: 10,72/1000 pacientes/año en Reanimación y 4/1000 pacientes/año en UCI.

Por lo tanto, la tasa de incidencia de candidemia en Reanimación siempre ha sido superior a la media nacional observada en las UC médicas, incluso en los años inmediatamente posteriores al traslado del hospital (2012-2103) que coincidieron con las tasas de candidemia más bajas en esta Unidad. En UCI se observaron unas tasas elevadas de incidencia en 2005-2007, disminuyendo posteriormente y presentando en 2009 y 2011 unas tasas inferiores a la media nacional de esos años; sin embargo, en 2012 aumentó moderadamente, a pesar del traslado del hospital, situándose por encima de la tasa observada en Reanimación.

En Valencia, Aguilar *et al.* publicaron un estudio en 2015 mostrando las características epidemiológicas de los casos de candidiasis invasora producidos en la UCI quirúrgica del Hospital Clínico Universitario, desde enero 2012 a diciembre 2013, observando una tasa de incidencia de candidiasis invasora de 19,1/1000 pacientes y de candidemia de 7,83/1000 pacientes<sup>129</sup>, cifras superiores a las obtenidas en las UC del HUP La Fe en ese mismo periodo.

#### IV.1.3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS CASOS.

Las características demográficas de los pacientes con episodios de candidemia en las UC del hospital (analizadas las 3 UC de forma global) se resumen en la Tabla IV.4.

**Tabla IV.4.** Características demográficas en el día 0 de los 234 pacientes con candidemia.

Variable	Número de episodios (%)
Edad	60 (49-72)*
Días de hospitalización previo a día 0	25 (16-44)*
Días de ingreso en UC previo a día 0	17 (10-33)*
<b>Sexo:</b>	
• Hombre	164 (70)
• Mujer	70 (30)
<b>UC:</b>	
• Reanimación	162 (69)
• UCI	61 (26)
• Quemados	11 (5)
<b>Motivo de ingreso en UC:</b>	
• Enfermedad médica	65 (28)
• Cirugía programada	46 (20)
• Cirugía urgente	66 (28)
• Complicación postquirúrgica	19 (8)
• Politraumatismo/ TCE	27 (12)
• Gran quemado	11 (5)

\*Mediana (IQR)

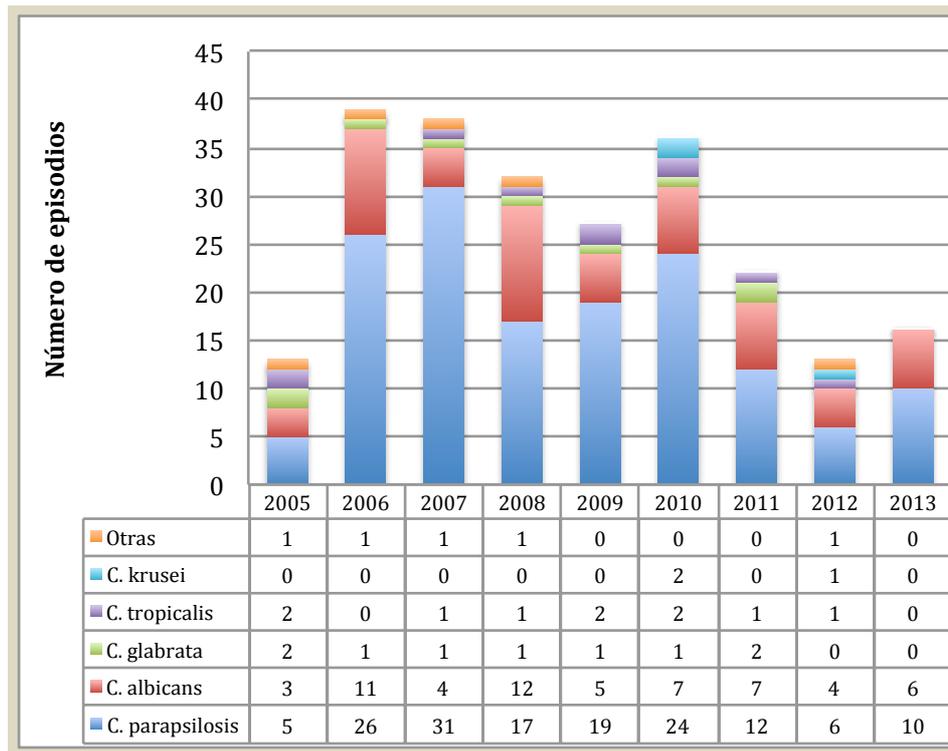
La mediana de días de ingreso previo al primer hemocultivo positivo fue 17 días, con un rango intercuartílico de 10 a 33. El 70% de los pacientes ingresados en UC que presentaron candidemia fueron hombres y la mediana de edad fue 60 años. El 69% de los episodios de candidemia se produjeron en Reanimación y el 28% de los pacientes que presentaron candidemia habían sido intervenidos quirúrgicamente de forma urgente, mientras que el 20% ingresaron en la UC tras haber sido intervenidos de forma programada.

Al analizar la unidad de hospitalización de procedencia de los pacientes con candidemia se observó que el 25% procedían de servicios médicos, mientras que el 75% eran pacientes postquirúrgicos: cirugía cardiaca (18%), neurocirugía (12%), cirugía general (11%), cirugía vascular (4%), cirugía torácica (2%) y cirugía urológica (2%), el 18% eran pacientes politraumatizados, 9% receptores de trasplante de órgano sólido y 4% quemados.

#### IV. 1.4. DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE ESPECIES DE *CANDIDA* EN UC.

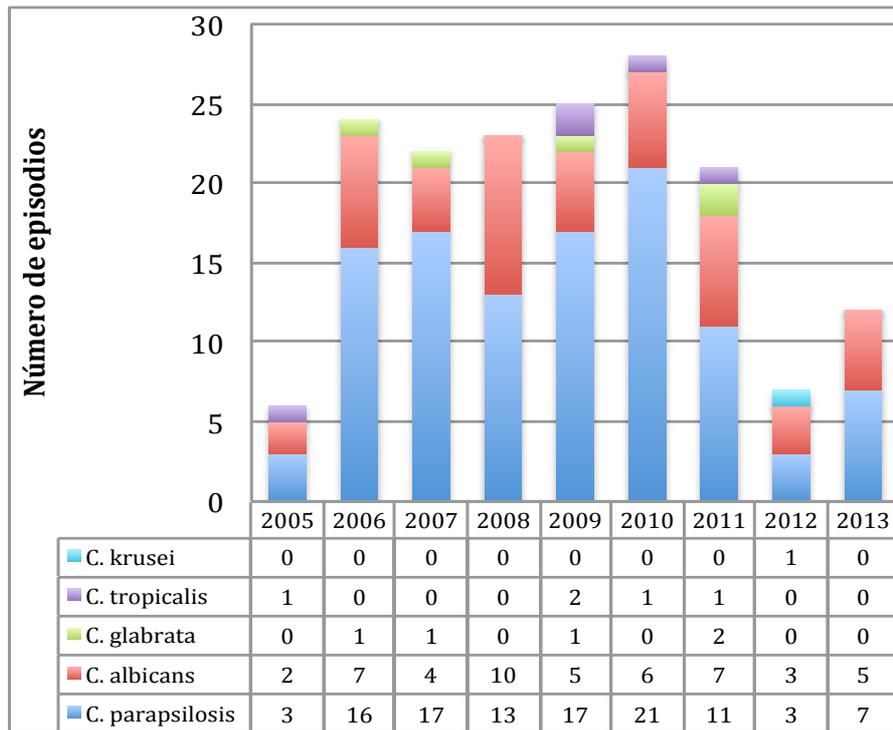
La distribución de las especies causantes de candidemia obtenidas en nuestro estudio se resume en la Figura IV.2. *C. parapsilosis* fue la especie más prevalente durante el periodo estudiado, tanto evaluando todas las Unidades de forma global, como muestra la Figura IV.2, como haciéndolo de forma específica en Reanimación (Figura IV.3) o en UCI (Figura IV.4).

La repercusión del traslado del hospital en febrero 2011 en la distribución de las principales especies causales de candidemia (*C. albicans* y *C. parapsilosis*) se analizó mediante un test Chi-cuadrado. Aunque *C. parapsilosis* fue la especie más aislada antes y después del traslado, después del mismo esta especie se aisló con menos frecuencia relativa que en la antigua ubicación del hospital. Antes del traslado, los aislamientos de *C. parapsilosis* superaban al resto de las especies juntas, sin embargo, tras el traslado, representaron el 40-60% del total, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Por tanto, el traslado del HUP La Fe a su nueva ubicación, comportó una disminución de la incidencia de candidemia y un cambio en la distribución de sus agentes causales.

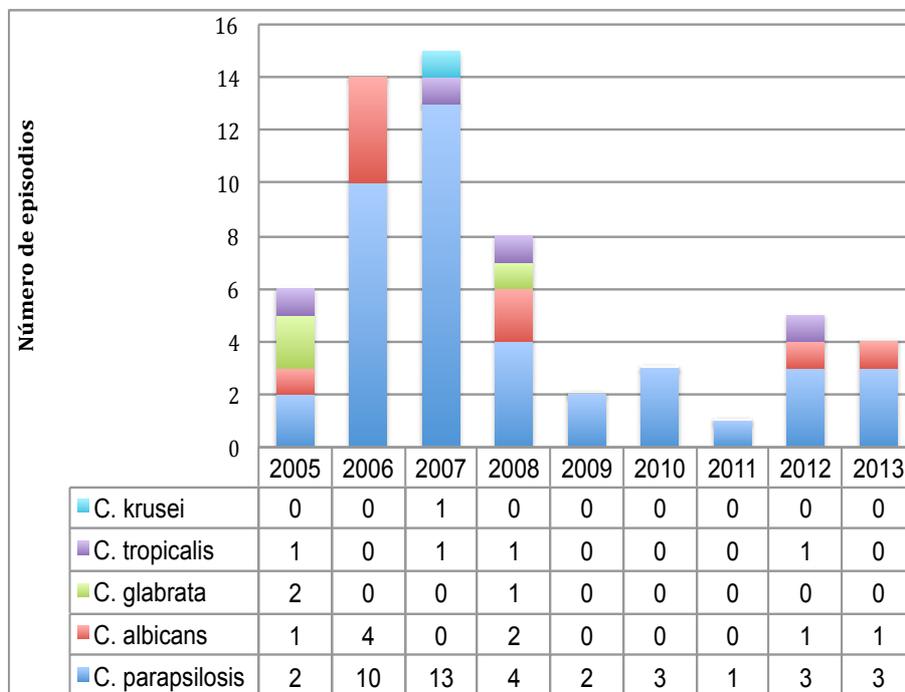


**Figura IV.2.** Distribución en número absoluto de las especies de *Candida* causantes de candidemia en las UC durante el periodo estudiado.

En la Figura IV.3 se representa la distribución de las especies causantes de candidemia en la Unidad de Reanimación, destacando una disminución importante en la tasa de incidencia de candidemia y de *C. parapsilosis* como agente etiológico en 2012 y 2013. La Unidad de Quemados se analiza como parte de la Unidad de Reanimación, debido a la escasa casuística. En la Figura IV.4 se observa la disminución brusca de la incidencia de candidemia de 2009 a 2011 en UCI, periodo en el que además todos los episodios de candidemia estuvieron causados por *C. parapsilosis*.



**Figura IV.3.** Distribución de las principales especies de *Candida* en la Unidad de Reanimación.



**Figura IV.4.** Distribución de los episodios de candidemia causados por las principales especies de *Candida* en UCI.

Esta distribución de especies difiere de la descrita en los últimos estudios epidemiológicos realizados en España<sup>42,54,56,129</sup> donde *C. albicans* fue la especie predominante seguida de *C. parapsilosis*; sin embargo, en la UCI y en Reanimación de nuestro hospital, la especie predominante fue *C. parapsilosis*, por delante de *C. albicans*, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ). Aunque en el estudio FUNGEMYCA, *C. parapsilosis* fue el agente etiológico más frecuente de las candidemias en las UC de la Comunidad Valenciana, por delante de *C. albicans*<sup>54</sup>, en estudios posteriores de ámbito nacional *C. albicans* fue la especie más prevalente seguida de *C. parapsilosis*<sup>42,55</sup>.

Al comparar los datos obtenidos en nuestro hospital con los publicados en otros países, observamos que *C. albicans* es el agente etiológico causante de candidemia más prevalente, seguido de *C. parapsilosis*, en Italia<sup>40,45,130</sup> y Latinoamérica<sup>49</sup>. Sin embargo, en Francia<sup>43</sup>, Dinamarca<sup>44</sup>, Suecia<sup>131</sup>, Noruega<sup>132</sup>, Islandia<sup>46</sup>, Asia<sup>47</sup>, EEUU<sup>48,133</sup> y Canadá<sup>50,134</sup> *C. glabrata* es la segunda especie más frecuente después de *C. albicans*. Aunque en la mayoría de estos estudios la distribución de las especies se analizó de forma global en cada hospital, sin especificar las UC (excepto los estudios italianos y españoles), se considera que no existen diferencias considerables en la distribución por especies en las UC de cada hospital respecto al resto de servicios del mismo centro; por tanto, los datos obtenidos en estos estudios serían extrapolables también a las UC<sup>5,135,136</sup>. Guinea *et al.* destacó en 2014 que la incidencia de candidemia por *C. albicans* estaba disminuyendo, a la vez que estaba aumentando la de *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*<sup>5</sup>, y esto se ha observado también en nuestro estudio, ya que *C. tropicalis* fue la tercera especie más frecuente, por delante, aunque con una diferencia no significativa, de *C. glabrata*. También Bassetti *et al.* observaron mayor incidencia de *C. tropicalis* que de *C. glabrata* en el estudio que realizaron de 2008 a 2010 en 5 hospitales terciarios de España e Italia<sup>40</sup>.

El aumento en la incidencia de *C. parapsilosis* en las UC se ha asociado al uso de CVC y de nutrición parenteral, frecuente en estas Unidades, y al empleo de equinocandinas como profilaxis<sup>55</sup>; sin embargo, como veremos

más adelante, en nuestro estudio ninguno de estos factores se ha asociado de forma estadísticamente significativa a candidemia por *C. parapsilosis*.

Los 163 aislamientos de *C. parapsilosis complex* de nuestro estudio fueron analizados mediante secuenciación genómica para diferenciar las distintas especies del complejo (*C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*): 145 (88,9%) de los aislados correspondieron a *C. parapsilosis sensu stricto* y 18 (11,1%) a *C. orthopsilosis*, porcentaje similar al 10% que indican otros estudios para esta última especie<sup>8,135,137</sup>. Al considerar la distribución de las especies de *Candida* tras la identificación molecular, la especie más frecuente en nuestras UC fue *C. parapsilosis sensu stricto*, seguida de *C. albicans*, *C. orthopsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*. Por lo que *C. orthopsilosis* fue la tercera especie más frecuentemente aislada en nuestro estudio, con una incidencia muy superior a la de *C. tropicalis* y *C. glabrata*, mientras que en el estudio publicado por Pemán *et al.* en 2012, que analizaba las candidemias producidas en España de enero 2009 a febrero 2010 en todo el ambiente hospitalario (no referidas exclusivamente a UC), *C. orthopsilosis* fue la quinta especie causante de candidemia por detrás de *C. glabrata* y *C. tropicalis*<sup>1</sup>.

En la Unidad de Quemados los episodios de candidemia fueron producidos por *C. parapsilosis complex* en 6 pacientes (54,54%), por *C. albicans* en 4 (36,36%), en un episodio por *C. krusei* (9,1%) y otro fue una candidemia mixta producida por *C. albicans* y *C. tropicalis*. Estos porcentajes difieren de los publicados por Renau *et al.* también en el HUP La Fe, pero que abarca un periodo de tiempo mayor (de 1996 a 2012). En este estudio se observó una mayor prevalencia de *C. albicans* (61,1%) que de *C. parapsilosis* (27,8%)<sup>138</sup>.

## IV.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO.

Las características clínicas de los pacientes con candidemia durante su ingreso en UC se resumen en la Tabla IV.5. La mediana del APACHE II al ingreso fue de 18, y el día del primer hemocultivo positivo, o día 0, fue de 16. La mediana del *Candida* Score fue de 3 (IQR 2-4) y más de la mitad de los pacientes presentaron fracaso multiorgánico.

**Tabla IV.5.** Características clínicas de los 234 pacientes con candidemia.

Variable	Número de episodios (%)
APACHE II al ingreso	18 (14-22)*
APACHE II (día 0)	16 (13-19)*
SOFA al ingreso	6 (4-8)*
SOFA (día 0)	6 (4-8)*
<i>Candida</i> Score	3 (2-4)*
Fracaso multiorgánico	134 (58)
Shock séptico	105 (46)
Temperatura (día 0)	38 ( $\pm$ 1,5)
Proteína C reactiva (día 0)	164 (96-234)*
Procalcitonina (día 0)	1,6 (0,5-5,46)*

\*Mediana (IQR),

La disminución del APACHE II el día del primer hemocultivo positivo para *Candida* spp. respecto al del día del ingreso en UC podría ser debida a que, en muchos casos, la candidemia se desarrolló en pacientes después de un ingreso prolongado en UC, con la subsecuente estabilización o remisión de la situación crítica aguda que motivó el ingreso en UC.

Al comparar estos datos con los publicados por Puig-Asensio *et al.* en otras UC del país, observamos que presentaron una mediana de APACHE II similar (19, IQR 14-25)<sup>55</sup>. En su estudio, los autores observaron una incidencia de

shock séptico del 58,3% en los pacientes con candidemia, superior a la de nuestra serie (46%), aunque la incidencia de fracaso multiorgánico en nuestros pacientes fue del 58% (no hay datos de disfunción multiorgánica ni de parámetros biológicos de infección en el estudio de Puig-Asensio *et al.*)

En la Tabla IV.6 se resumen los factores de riesgo de los pacientes con candidemia. El 95% de los mismos fueron sometidos a VM durante su ingreso, durante una mediana de 21 días. El 70% recibió nutrición parenteral central o total y el 24% nutrición parenteral periférica. Todos los pacientes recibieron tratamiento antibacteriano de amplio espectro antes de la candidemia y el 52% recibió tratamiento antifúngico empírico días antes del primer hemocultivo positivo. El 51% de las candidemias se observaron en pacientes postquirúrgicos, aunque sólo 20 (8,5%) fue por cirugía digestiva.

La presencia de factores de riesgo fue discretamente superior a los publicados en otros estudios españoles de ámbito nacional<sup>42,55</sup>, pudiendo reflejar la especial complejidad de los pacientes ingresados en las UC del HUP La Fe. Concretamente, en el estudio CANDIPOP el 97,6% de los pacientes eran portadores de CVC y recibieron antibioterapia antes de la extracción del hemocultivo positivo, el 71% estaban con ventilación mecánica, el 66% eran pacientes postquirúrgicos y el 63% había recibido nutrición parenteral. Sin embargo, en nuestro estudio el 52% de los pacientes fueron tratados con antifúngicos sistémicos en los 30 días previos al episodio de candidemia, porcentaje muy superior al observado en el estudio CANDIPOP (32%)<sup>55</sup>; lo que podría indicar que los criterios de inicio del tratamiento antifúngico empírico durante el periodo estudiado fueron más laxos en nuestras UC de lo que se recomienda en la actualidad.

**Tabla IV.6.** Incidencia de los factores de riesgo asociados a candidemia.

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Número de episodios (%)</b>
<b>Antibioterapia previa</b>	234 (100)
<b>Ventilación mecánica (VM)</b>	223 (95)
- Días VM durante el ingreso	21 (11-40)*
<b>Catéter venoso central</b>	212 (91)
<b>Nutrición parenteral central</b>	159 (70)
<b>Aantifúngico empírico</b>	119 (52)
<b>Cirugía urgente</b>	119 (51)
<b>Cardiopatía</b>	94 (40)
<b>Diabetes mellitus</b>	57 (24)
<b>Nutrición parenteral periférica</b>	54 (24)
<b>EPOC</b>	54 (24)
<b>HMDFC</b>	52 (22)
<b>Corticoides</b>	41 (18)
<b>Neoplasia</b>	32 (14)
<b>Politraumatismo</b>	30 (13)
<b>Inmunosupresión</b>	29 (12)
<b>Alcoholismo</b>	28 (12)
<b>Trasplante órgano sólido</b>	26 (11)
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	17 (7)
<b>CVC de acceso periférico</b>	17 (7)
<b>ECMO</b>	16 (7)
<b>Cirrosis</b>	14 (6)
<b>Gran quemado</b>	10 (4)
<b>Citostáticos</b>	9 (4)
<b>Leucemia/Linfoma</b>	6 (3)
<b>ADVP</b>	2 (1)
<b>VIH+</b>	1 (0,4)

\*Mediana (IQR)

Sin olvidar que el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de la candidemia se relaciona con un mejor pronóstico<sup>139</sup>, el beneficio del tratamiento empírico debe establecerse considerando también el riesgo del sobretratamiento<sup>140</sup>.

La tasa de pacientes tratados con antifúngicos de forma empírica, con base clínica, antes de la candidemia (52%) es superior a las publicadas por otros autores. En el estudio de Bassetti *et al.*<sup>141</sup> sólo una minoría de pacientes (<40%) estaban siendo tratados con antifúngicos en el momento en el que se extrajo el hemocultivo. Tasas similares han sido observadas en otras series, el 31,2% de pacientes de Caggiano *et al.* recibían tratamiento antifúngico profiláctico, principalmente fluconazol<sup>45</sup>, en el estudio de Aguilar *et al.* el tratamiento empírico se inició dentro de las primeras 24 horas de sintomatología y se confirmó como tratamiento dirigido una vez se obtuvieron los resultados microbiológicos, aunque estos resultados deben valorarse teniendo en cuenta la limitación del bajo número de casos analizados (sólo 9 pacientes con candidemia)<sup>129</sup>. En nuestra serie, las dosis utilizadas para el tratamiento antifúngico empírico con fluconazol fueron en muchos casos inferiores a las indicadas por las guías clínicas actuales<sup>88</sup>. Además, el inicio del tratamiento antifúngico empírico en los pacientes de nuestro estudio tampoco se correspondió al recomendado actualmente (*Candida Score*  $\geq 4$ )<sup>142</sup>; ya que en nuestros pacientes el tratamiento empírico se instauró si el *Candida Score* era igual o superior a 3.

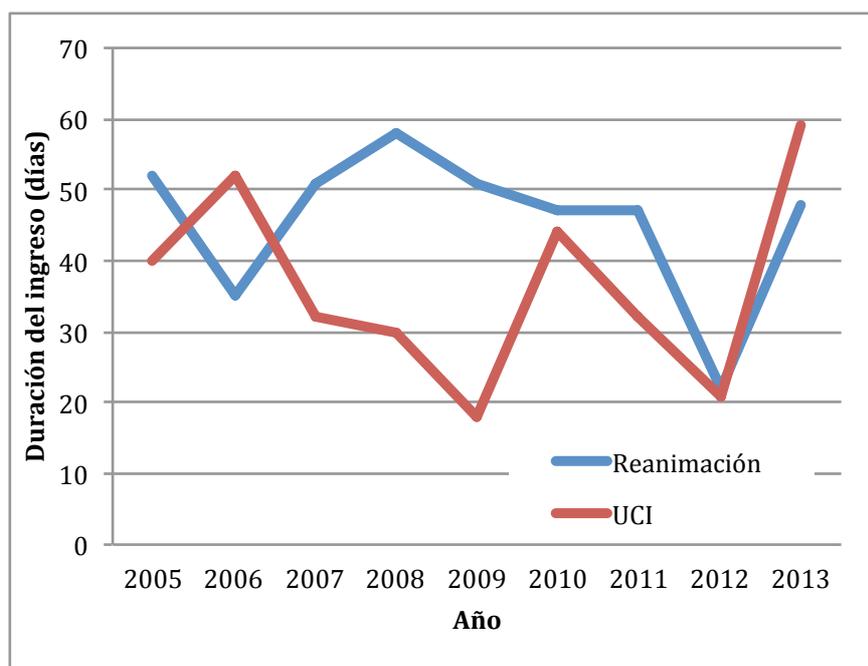
En función de los criterios de gravedad de los pacientes y la presencia de factores de riesgo, fluconazol fue el antifúngico administrado más frecuentemente como tratamiento empírico (71,4%), seguido de anidulafungina (18,5%), caspofungina (14,3%), anfotericina B (5%), voriconazol (5%) y micafungina (1,7%). La repercusión del antifúngico utilizado como terapia empírica en la selección de la especie causal de candidemia ha sido descrita por diferentes autores. En un estudio realizado en Francia, se observó que si no se realizaba profilaxis antifúngica con ningún fármaco, la especie predominante era *C. albicans* (56%) seguida de *C. glabrata* (18%) y *C. parapsilosis* (13%); sin embargo, cuando se realizaba profilaxis con fluconazol la proporción de *C. albicans* (36%) y de *C. glabrata* (29%) se igualaban, al igual que los porcentajes de *C. parapsilosis* (14%) y *C. tropicalis* (13%), y cuando se utilizaba caspofungina, *C. parapsilosis* aumentaba su incidencia (31%), igualándose a la de *C. albicans* (35%); *C. glabrata* se mantuvo en un 13% y *C. krusei* 21%<sup>43</sup>. Similares resultados se

obtuvieron en el estudio publicado por Kullberg *et al.* en Alemania<sup>143</sup>, en el que se observó que, tras la profilaxis con caspofungina, las tasas de *C. glabrata* y *C. parapsilosis* se igualaron y ambas fueron más prevalentes incluso que *C. albicans*.

En nuestro estudio, sin embargo, no se reproducen estos datos, ya que pese a que fluconazol fue el antifúngico empírico más utilizado (71,4%) seguido de las equinocandinas (34,5%), los pacientes que recibieron empíricamente fluconazol presentaron candidemia por *C. parapsilosis* en un 63,85% de los casos, por *C. albicans* en un 21,69%, por *C. glabrata* en un 6,02%, por *C. tropicalis* en un 2,41% y por *C. krusei* en un 1,20%; mientras que los que recibieron tratamiento empírico con equinocandinas presentaron candidemia por *C. parapsilosis* en un 68,57% de los casos, por *C. albicans* en un 25,71%, por *C. tropicalis* en un 2,84% y por *C. krusei* en un 2,86%, no encontrándose asociaciones estadísticamente significativas entre la especie causal de candidemia y el fármaco utilizado para el tratamiento empírico.

En otros estudios también se ha comprobado como la utilización de equinocandinas como tratamiento previo no favorece la selección de especies *no albicans*<sup>144</sup>. Aunque hay autores que advierten que el uso de equinocandinas, sobre todo a bajas dosis, supone un riesgo para la aparición de resistencias<sup>110</sup>; Winston *et al.* observaron, en su estudio sobre la profilaxis antifúngica en pacientes trasplantados, que la incidencia de IFI no variaba en función de si la profilaxis se realizaba con fluconazol o con anidulafungina<sup>145</sup>.

La duración de la estancia media en UC de los pacientes con candidemia a lo largo de nuestro estudio osciló entre 21 y 59 días, variando ligeramente a lo largo del estudio (Figura IV.5). Al comparar estos datos con los reflejados en la Tabla IV.2, que muestra la duración media en días de los ingresos producidos en estas UC, podemos comprobar como la duración del ingreso de los pacientes con candidemia fue muy superior (hasta 5 veces en UCI y Reanimación) que la general.



**Figura IV.5.** Número medio de días de ingreso de los pacientes con candidemia en UCI y Reanimación.

En la Tabla IV.7 se refleja la mediana anual y rango intercuartílico del tiempo de ingreso previo a la extracción del primer hemocultivo positivo para *Candida*, las candidemias más precoces se observaron en UCI (4 días), y las más tardías en Reanimación (52 días).

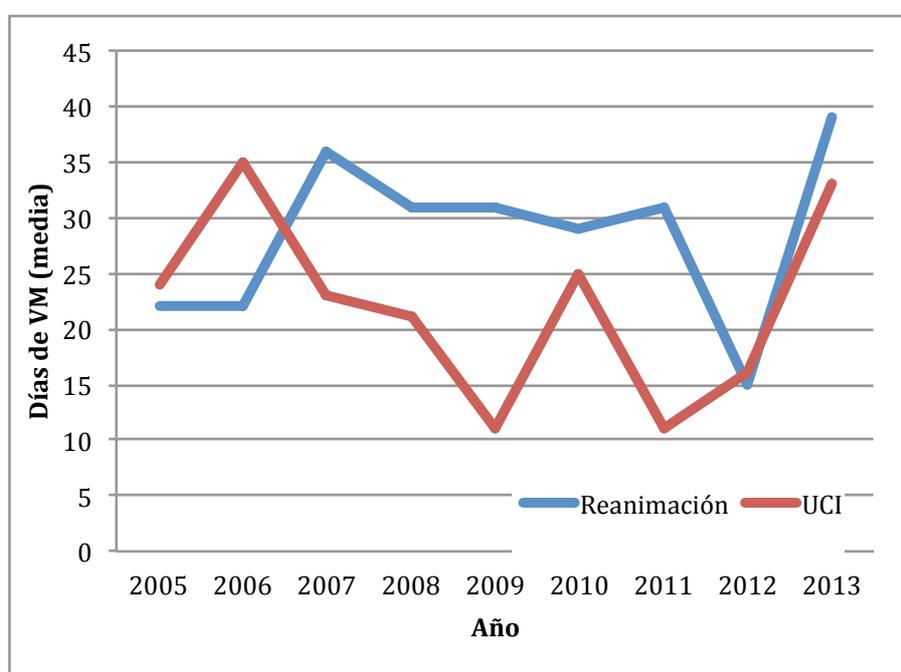
**Tabla IV.7.** Media y rango intercuartílico de días de ingreso previo a la candidemia en las 3 UC.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>REA</b>	16 (12-26)	18 (17-29)	24 (13-52)	31 (9-52)	14 (8-42)	18 (11-35)	16 (13-25)	11 (10-16)	17 (12-32)
<b>UCI</b>	19 (9-25)	26 (10-33)	9 (4-26)	14 (9-35)	9 (7-11)	27 (18-27)	18 (18-18)	13 (11-14)	21 (16-27)
<b>QUEM</b>	-	18 (11-26)	-	19 (19-19)	27 (15-39)	12 (8-14)	-	27 (25-29)	-

\*REA: Reanimación, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; QUEM: Unidad de Quemados Críticos.

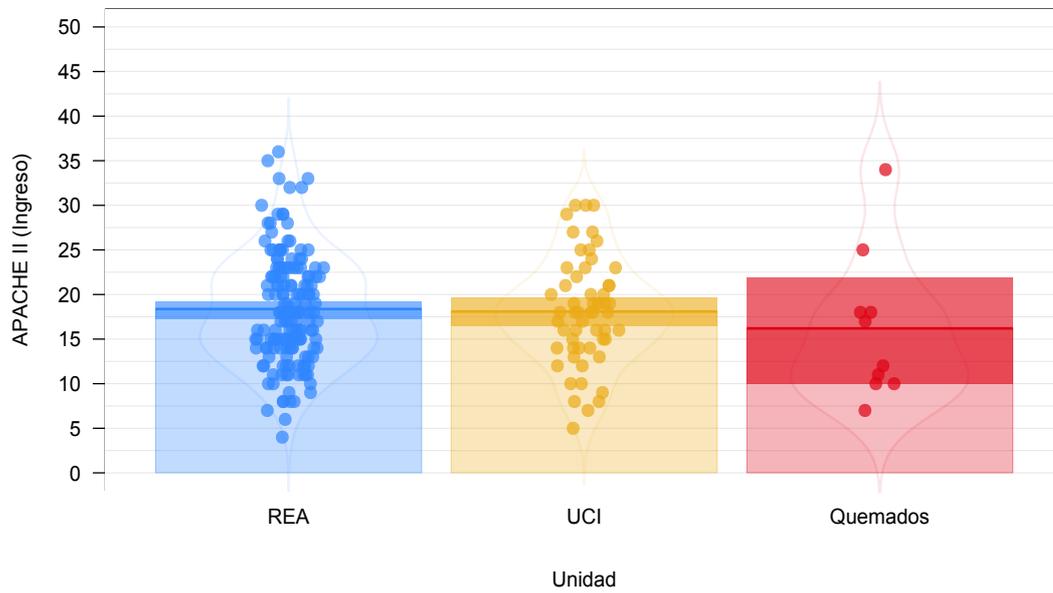
Estos valores fueron superiores a los publicados por Nieto *et al.*, en cuyo estudio la mediana de duración del ingreso en UC fue de 7 días<sup>42</sup>, y similar a los resultados de Puig-Asensio *et al.*, que indicaron una mediana de 19 días previo al primer hemocultivo positivo para *Candida* (IQR 12-34)<sup>55</sup>. En el estudio de Aguilar *et al.* observaron que el 68,2% de las candidemias se produjeron en pacientes que llevaban ingresados más de 7 días en su UC postquirúrgica<sup>129</sup>.

En la Figura IV.6 se refleja la duración media en días del soporte con ventilación mecánica.

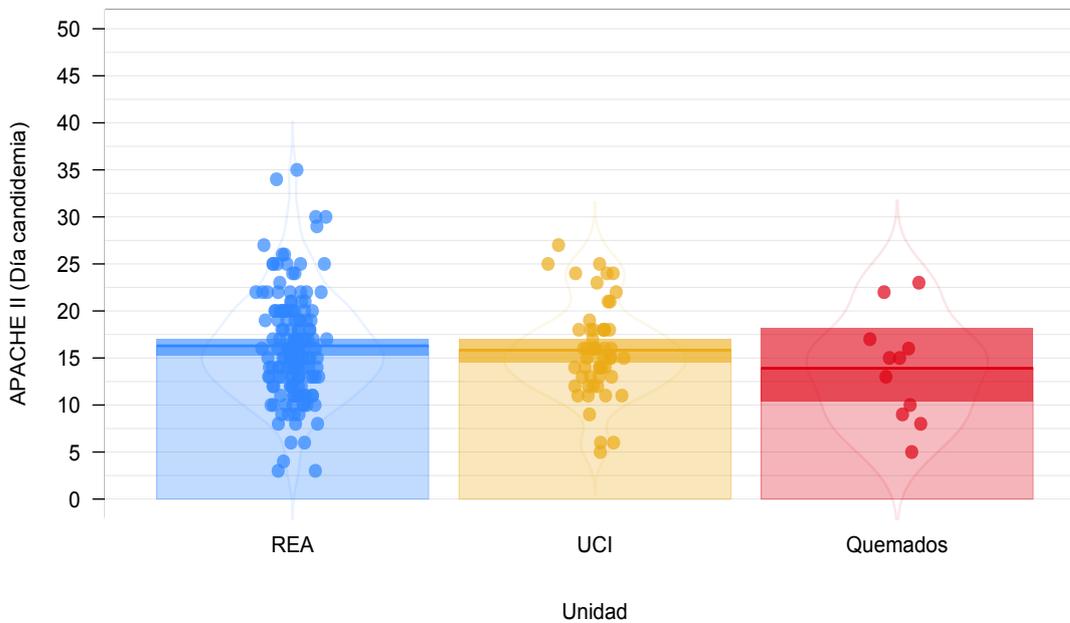


**Figura IV.6.** Número medio de días de ventilación mecánica (VM) en los pacientes con candidemia, analizado de forma específica en la UCI y en Reanimación.

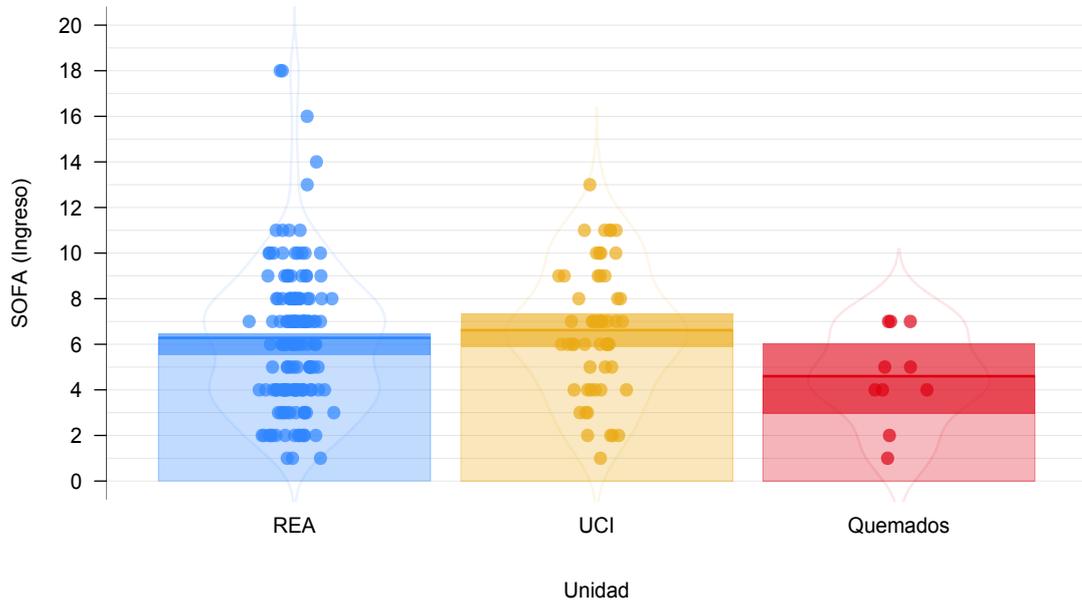
Para valorar si las 3 UC incluidas en el estudio eran comparables en cuanto a la gravedad de los pacientes ingresados, se representaron la distribución de los pacientes en cada Unidad en función del APACHE II al ingreso, APACHE II el día del primer hemocultivo positivo para *Candida*, SOFA al ingreso y SOFA el día 0 (Figuras IV.7, IV.8, IV.9 y IV.10). Puede observarse la distribución homogénea de los pacientes en las 3 UC en relación con los parámetros gravedad analizados, lo que permite la comparación entre ellos. El intervalo de credibilidad al 95% es más ancho en la Unidad de Quemados debido a que hay un menor número de muestras.



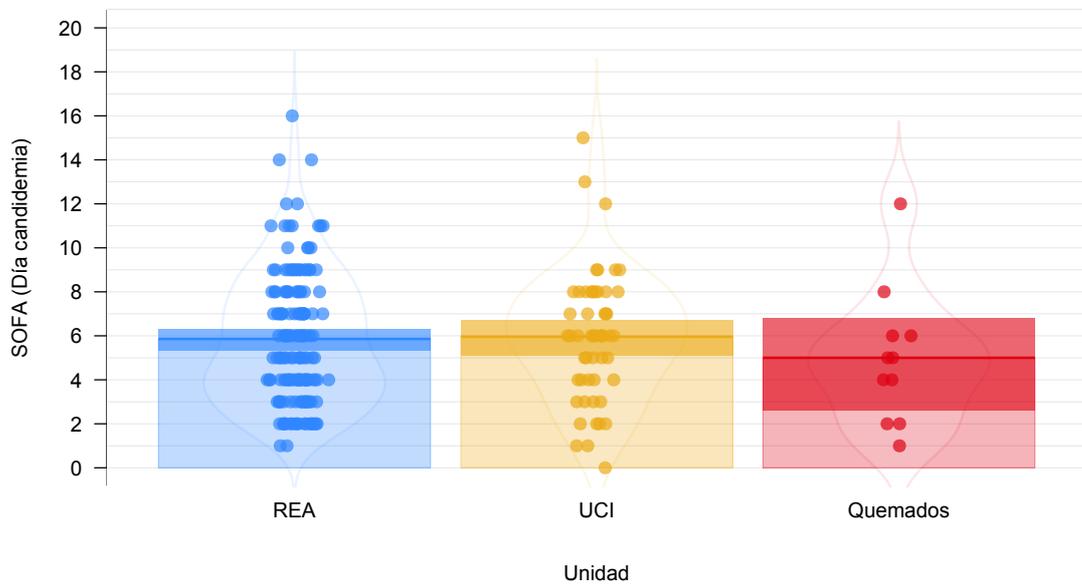
**Figura IV.7.** Distribución de los pacientes por UC en función del APACHE II al ingreso.



**Figura IV.8.** Distribución de los pacientes por UC en función del APACHE II el día de la candidemia.



**Figura IV.9.** Distribución de los pacientes por UC en función del SOFA el día del ingreso.



**Figura IV.10.** Distribución de los pacientes por UC en función del SOFA el día de la candidemia.

Al analizar los factores de riesgo asociados a candidemia en cada una de las UC, en UCI se observa un mayor uso del CVC de acceso periférico (23%) que en Reanimación (2%) o Quemados, donde se utiliza mucho más frecuentemente el CVC de acceso yugular, subclavia o femoral (98 y 100%, respectivamente). También se observan diferencias entre Unidades al analizar la administración de nutrición parenteral a los pacientes con candidemia (Tabla IV.8).

Las 3 UC incluidas en nuestro estudio se consideraron comparables en función del APACHE II y el SOFA al ingreso y el día del primer hemocultivo positivo y también al analizar ciertos factores de riesgo para candidemia: duración de la VM y ciertas comorbilidades como la EPOC, diabetes mellitus, inmunosupresión, tratamiento con corticoides o citostáticos, IRC o necesidad de TCRR o ECMO. Sin embargo, en Reanimación el porcentaje de pacientes con inmunosupresión, politraumatismo, cardiopatía, soporte con NPC y utilización del CVC, fue muy superior al de UCI, mientras que en UCI fue superior el porcentaje de pacientes con cirrosis (Tabla IV.8). Estas diferencias en cuanto a los factores de riesgo entre Unidades pudo condicionar la diferente incidencia y etiología de las candidemias en cada Unidad.

Al analizar específicamente la pauta del tratamiento antifúngico empírico se observaron diferencias en las tres UC: en Reanimación el 69% fue con fluconazol y el 22% con equinocandinas. Mientras que en UCI el tratamiento antifúngico empírico con equinocandinas se administró en el 20% de los episodios y fluconazol en el 45%, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,008$ ). En Quemados, el 80% del tratamiento antifúngico empírico se realizó con equinocandinas y el 17% con fluconazol.

Esta diferencia se evidenció también al comparar este manejo frente al de otras UC en las que el tratamiento empírico con fluconazol fue incluso menor<sup>129</sup>. No obstante, en UCI y Reanimación *C. parapsilosis* fue la especie más frecuente pese a que el fármaco más utilizado para el tratamiento empírico fue el fluconazol. Este hecho contrasta con lo postulado por otros autores que relacionan el aumento de incidencia de *C. parapsilosis* con un

posible uso generalizado de equinocandinas para el tratamiento empírico de las candidemias<sup>146</sup>, debido a la sensibilidad disminuida *in vitro* de esta especie<sup>147,25</sup>. Aunque Forrest *et al.* describieron un aumento de la incidencia de *C. parapsilosis* relacionado con la utilización de caspofungina<sup>146</sup>, esta relación no ha podido establecerse en nuestro estudio.

**Tabla IV.8.** Incidencia de factores de riesgo asociados a candidemia analizados de forma específica en cada UC.

Factor de riesgo (n)	Número de episodios (%)		
	Reanimación (n=162)	UCI (n=61)	Quemados (n=11)
ATB previa (234)	162 (100)	61 (100)	11 (100)
VM (223)	156 (96)	57 (93)	10 (91)
- Días VM	22 (12-42)*	20 (9-35)*	22 (9-25)*
CVC (212)	158 (98)	43 (72)	11 (100)
NPT central (159)	118 (73)	37 (67)	4 (36)
AF previo día 0 (119)	84 (55)	29 (50)	6 (55)
Cirugía Urgente (119)	100 (62)	11 (18)	8 (73)
Cardiopatía (94)	72 (44)	19 (31)	3 (27)
DM (57)	42 (26)	13 (21)	2 (18)
NPT periférica (54)	37 (23)	12 (22)	5 (45)
EPOC (54)	39 (24)	13 (21)	2 (18)
TCRR (52)	40 (24)	11 (18)	1 (9)
Corticoides (41)	31 (19)	9 (15)	1 (9)
Neoplasia (32)	27 (17)	5 (8)	0
Politraumatismo (30)	28 (17)	2 (3)	0
Inmunosupresión (29)	18 (11)	11 (18)	0
Alcoholismo (28)	12 (7)	14 (23)	2 (18)
TOS (26)	18 (11)	8 (13)	0
Insuficiencia renal crónica (17)	11 (7)	6 (10)	0
CVC periférico (17)	3 (2)	14 (23)	0
ECMO (16)	12 (7)	4 (7)	0
Cirrosis (14)	7 (4)	7 (11)	0
Citostáticos (9)	4 (3)	5 (8)	0
ADVP (2)	1 (1)	0	1 (9)
VIH+ (1)	1 (1)	0	0

\*Mediana (IQR); DM: Diabetes mellitus; NPT; nutrición parenteral.

### IV.3. RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS.

Las especies causantes de candidemia en las UC durante el periodo estudiado se refleja en la Tabla IV.9. *C. parapsilosis* (57%) y *C. albicans* (25%) fueron las especies más frecuentemente aisladas seguidas de *C. orthopsilosis* (7,3%), *C. tropicalis* (3,8%), *C. glabrata* (3,4%) y *C. krusei* (1,3%).

**Tabla IV.9.** Especies aisladas en los hemocultivos en los pacientes con candidemia.

Espece	Número de episodios (%)
<i>Candida parapsilosis</i>	133 (56,8)
<i>Candida albicans</i>	59 (25,2)
<i>Candida orthopsilosis</i>	17 (7,3)
<i>Candida tropicalis</i>	9 (3,8)
<i>Candida glabrata</i>	8 (3,4)
<i>Candida krusei</i>	3 (1,3)
<i>Candida guilliermondii</i>	3 (1,3)
<i>Candida lipolytica</i>	1 (0,4)
<i>Candida famata</i>	1 (0,4)
<b>TOTAL</b>	<b>234 (100)</b>

En 12 episodios se aislaron más de una especie de *Candida* en el hemocultivo (candidemia mixta), lo que constituye un 5,1% de las candidemias (Tabla IV.10). *C. albicans* fue la especie aislada con mayor frecuencia en los episodios mixtos (9/12) seguida de *C. parapsilosis* (7/12). En el 43% de los pacientes se objetivó colonización del CVC por la misma especie de *Candida* aislada en el hemocultivo, pero este porcentaje varió en las 3 UC incluidas en el estudio (41% en Reanimación, 24% en UCI y 78% en Quemados) aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La tasa de incidencia de candidemia mixta observada en nuestro estudio es muy superior a la publicada por otros autores. Pemán *et al.* en 2011 describió una incidencia de candidemias mixtas del 1,47%, aunque esta incidencia era general, no focalizada en las UC, e indicó que en las UC la incidencia de coinfección por más de un especie de *Candida* era mayor, ya que el 50% de las fungemias mixtas que habían detectado en su estudio (20 episodios de los 1357 descritos) se obtuvieron en UC<sup>54</sup>. Ramos *et al.* en 2016 obtuvo una incidencia de candidemia mixta del 1,9%, aunque tampoco se individualizó el estudio en UC. En este, las especies de *Candida* más frecuentemente implicadas en candidemias mixtas fueron *C. albicans* (40%), *C. glabrata* (23,3%) y *C. parapsilosis* (20%)<sup>148</sup>. Estos porcentajes difieren de los encontrados en nuestro estudio, en el que *C. albicans* estuvo implicada en el 75% de las candidemias mixtas, *C. parapsilosis* en el 58%, *C. glabrata* en el 25% y *C. tropicalis* en un 16,7%. Destaca que, pese a que la incidencia de *C. parapsilosis* fue muy superior a la de *C. albicans*, el porcentaje en el que produjeron candidemias mixtas fue mayor para *C. albicans*, ya que de los 50 episodios de candidemia que hubieron por *C. albicans*, 9 fueron candidemias mixtas (18%), mientras que de los 150 episodios de candidemia por *C. parapsilosis* sólo 9 (6%) fueron candidemias mixtas. Esta mayor prevalencia de *C. albicans* en las candidemias mixtas también se observó en el estudio de Ramos *et al.*, aunque en este la asociación más frecuente fue de *C. albicans* con *C. glabrata*, mientras que en nuestro estudio fue de *C. albicans* con *C. parapsilosis*. En el estudio FUNGEMYCA también se observó que la especie implicada con mayor frecuencia en las candidemias mixtas era *C. albicans*, asociándose a *C. parapsilosis* y a *C. glabrata* en igual proporción<sup>54</sup>. En cuanto a los factores de riesgo relacionados, Ramos *et al.*<sup>148</sup> observaron una asociación estadísticamente entre candidemia mixta, infección VIH y grandes quemados. Estas asociaciones no se pudieron comprobar en nuestro estudio, ya que sólo un paciente con candidemia era VIH+ (0,4%) y esta fue monomicrobiana, y en los 10 pacientes quemados (4%), sólo uno de ellos presentó candidemia mixta.

**Tabla IV.10.** Especies aisladas en los episodios de candidemia mixta.

Espece	Número de episodios (%)
<i>C. albicans</i> + <i>C. parapsilosis</i>	4 (1,7)
<i>C. albicans</i> + <i>C. orthopsilosis</i>	2 (0,85)
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	2 (0,85)
<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	1 (0,4)
<i>C. parapsilosis</i> + <i>C. tropicalis</i>	1 (0,4)
<i>C. parapsilosis</i> + <i>C. glabrata</i>	1 (0,4)
<i>C. parapsilosis</i> + <i>C. famata</i>	1 (0,4)
<b>TOTAL</b>	<b>12 (5,1)</b>

Globalmente, el tiempo medio para detectar crecimiento de levaduras en el hemocultivo fue de  $37,6 \pm 24,75$  horas, pero se observaron interesantes diferencias en los tiempos de crecimiento entre las distintas especies. *C. tropicalis* ( $19,24 \pm 6,54$  h) fue la especie más rápida en crecer en las botellas de hemocultivo seguida de *C. krusei* ( $21,87 \pm 4,97$  h), *C. orthopsilosis* ( $30,52 \pm 10,91$  h), *C. parapsilosis* ( $37,10 \pm 19,67$  h), *C. albicans* ( $38,98 \pm 30,85$  h), *C. guilliermondii* ( $60,57 \pm 51,5$  h) y *C. glabrata* ( $75,25 \pm 42,11$  h). Estos tiempos de crecimiento son similares a los reseñados en otras publicaciones, donde *C. glabrata* es la especie de más lento crecimiento en hemocultivo y *C. tropicalis* la más rápida<sup>149,150</sup>.

#### IV. 3.1. ESTUDIOS DE SENSIBILIDAD.

Para analizar la sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos de las diferentes especies de *Candida*, se calcularon los intervalos de CMI, CMI<sub>50</sub>, CMI<sub>90</sub>, y porcentaje de aislamientos sensibles y resistentes según los puntos de corte clínicos del CLSI y los puntos de corte epidemiológicos (PCE). En la Tabla IV.11 se resumen los resultados de la sensibilidad de todos los aislados a los

9 antifúngicos ensayados. En algunas especies se observa que hay pocas cepas ensayadas para algunos antifúngicos, esto se debe a que eran antifúngicos recién comercializados y no estuvieron siempre disponibles en el mercado. Al analizar de forma global todos los aislados, casi la totalidad de los mismos (97,3%) fueron sensibles a las 3 equinocandinas, observándose un porcentaje de resistencia a micafungina del 2,7% y a caspofungina del 1,46%, mientras que el 100% de los aislamientos de *Candida* spp. fue sensible a anidulafungina según los actuales puntos de corte del CLSI. El porcentaje de sensibilidad global a los azoles dependió de cada fármaco: voriconazol (98,79%), fluconazol (87,90%) e itraconazol (49,60%). La CMI de anfotericina B frente a todos los aislados estudiados fue  $\leq 2$  mg/L.

Al analizar individualmente la sensibilidad a los antifúngicos de cada especie, se observó una notable variabilidad (Tabla IV.11). *C. parapsilosis* y *C. orthopsilosis* fueron sensibles a caspofungina en el 97,58 y 100% de los casos respectivamente, mientras que la sensibilidad a las otras equinocandinas para *C. parapsilosis* fue del 100% para la anidulafungina y del 95,52% para micafungina, no estando ensayadas estas equinocandinas para *C. orthopsilosis*. Solo el 47,89% de los aislados de *C. parapsilosis* fueron sensibles al fluconazol, según los actuales puntos de corte del CLSI (CMI  $\leq 2$  mg/L), a diferencia de los aislados de *C. orthopsilosis* (70%). La tasa de sensibilidad de *C. albicans* a las equinocandinas fue elevada pero varió en función del antifúngico: anidulafungina (100%), micafungina (96,30%) y caspofungina (95,83%), se observaron tasas similares frente a voriconazol (93,10%) y fluconazol (91,38%). La sensibilidad observada de *C. tropicalis* a las equinocandinas también varió en función del antifúngico: caspofungina (100%, 8/8), micafungina (100%, 4/4) y anidulafungina (80%, 4/5). Así mismo, a tasa de sensibilidad de esta especie frente a los azoles fue diferente: fluconazol (91,67%) y voriconazol (83,33%). Al igual que el resto de especies, la sensibilidad de *C. glabrata* a las equinocandinas no fue uniforme: micafungina (100%, 3/3), caspofungina (100%, 6/6) y anidulafungina (100%, 3/3). Aplicando el PCE, no se observaron aislados de esta especie clasificados como población no salvaje.

**Tabla VI.11.** Sensibilidad *in vitro* de los aislados de *Candida* spp. a los 9 antifúngicos ensayados.

Especie (Nº aislamientos)	Fármaco (Nº cepas ensayadas)	Intervalo CMI (mg/L)	CMI <sub>50</sub> (mg/L)	CMI <sub>90</sub> (mg/L)	Porcent. sensibles (CLSI)	Porcent. resistentes (CLSI)	Porcent.pobl no salvaje (PCE)
<b><i>C. parapsilosis</i> complex (150)</b>	AND (72)	0,125-2	2	2	100	0	0
	CAS (130)	0,008-4	1	2	97,79	0	2,21
	MCF (72)	0,125-4	1	2	95,83	0	0
	FLC (150)	0,125-64	2	16	50,94	30,19	30,19
	VOR (150)	0,008-2	0,03	0,25	89,87	1,90	21,52
	AMB (150)	0,06-1	0,25	0,5	ND	ND	0
	POS (77)	0,008-0,5	0,06	0,25	ND	ND	19,48
	KET (87)	0,008-8	0,125	0,5	ND	ND	ND
	ITZ (150)	0,008-0,5	0,125	0,25	ND	ND	0
	5FC (150)	0,03-64	0,125	0,25	ND	ND	3,80
<b><i>C. parapsilosis sensu stricto</i> (135)</b>	AND (67)	0,25-2	2	2	100	0	ND
	CAS (124)	0,008-4	1	2	97,58	0	ND
	MCF (67)	0,25-4	1	2	95,52	0	ND
	FLC (135)	0,125-64	4	16	47,89	31,69	31,69
	VOR (130)	0,008-2	0,03	0,25	89,23	0,77	24,62
	AMB (135)	0,015-1	0,25	0,5	ND	ND	ND
	POS (72)	0,008-0,5	0,06	0,25	ND	ND	20,83
	KET (73)	0,008-8	0,125	0,5	ND	ND	ND
	ITZ (135)	0,008-0,5	0,125	0,25	ND	ND	0
	5FC (135)	0,03-64	0,125	0,5	ND	ND	ND
<b><i>C. albicans</i> (59)</b>	AND (27)	0,015-,125	0,03	0,125	100	0	0
	CAS (48)	0,03-2	0,06	0,125	95,83	2,08	4,17
	MCF (27)	0,008-0,5	0,008	0,06	96,30	0	7,41
	FLC (58)	0,125-256	0,25	1	91,38	5,17	8,62
	VOR (58)	0,008-16	0,008	0,03	93,1	3,45	6,90
	AMB (57)	0,03-1	0,25	0,5	ND	ND	0
	POS (29)	0,008-0,125	0,015	0,06	ND	ND	0
	KET (31)	0,008-8	0,008	0,03	ND	ND	ND
	ITZ (58)	0,008-16	0,03	0,125	93,10	3,45	3,45
	5FC (58)	0,03-64	0,06	0,5	ND	ND	1,72
<b><i>C. orthopsilosis</i> (17)</b>	CAS (5)	0,125-1	0,5		5/5	0	ND
	FLC (10)	0,25-64	2	64	70	30	30
	VOR (7)	0,08-0,5	0,03		4/7	0	2/7
	AMB (10)	0,06-0,5	0,25	0,5	100	0	ND
	KET (9)	0,008-0,5	0,03		ND	ND	ND
	ITZ (10)	0,03-0,25	0,06	0,25	ND	ND	0
	5FC (9)	0,03-0,125	0,03		ND	ND	ND
<b><i>C. tropicalis</i> (9)</b>	AND (5)	0,06-0,5	0,125		4/5	0	0
	CAS (8)	0,03-0,125	0,06		8/8	0	0
	MCF (4)	0,008-,125	0,03		4/4	0	0
	FLC (9)	0,25-4	2	2	91,67	0	0
	VOR (9)	0,015-0,25	0,06	0,25	83,33	0	0
	AMB (9)	0,25-1	0,5	1	ND	ND	0
	POS (6)	0,015-1	0,25		ND	ND	0
	KET (8)	0,008-,125	0,06		ND	ND	ND
	ITZ (9)	0,06-0,5	0,25	0,25	ND	ND	0
	5FC (9)	0,03-0,5	0,06	0,125	ND	ND	0
<b><i>C. glabrata</i> (8)</b>	AND (3)	0,015-0,03	0,03		3/3	0	0
	CAS (6)	0,03-0,125	0,03		6/6	0	0
	MCF (3)	0,008-,015	0,008		3/3	0	0
	FLC (8)	2-64	16		ND	1/9	0
	VOR (8)	0,03-0,5	0,25		ND	ND	0
	AMB (8)	0,125-0,5	0,25		ND	ND	0
	POS (3)	0,25-1	0,5		ND	ND	0
	KET (6)	0,06-1	0,25		ND	ND	ND
	ITZ (8)	0,25-2	0,5		ND	ND	0
	5FC (8)	0,03-0,06	0,03		ND	ND	0

\*\*\*\*\* Continúa en la página siguiente

CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub>: concentración que inhibe el 50 y 90% de los aislados. Porcent.: porcentaje; AND: anidulafungina, CAS: caspofungina, MCF: micafungina, FLC: fluconazol, ITC: itraconazol, VOR: voriconazol, POS: posaconazol, AMB: anfotericina B, 5FC: 5-Fluorocitosina, ND: no hay datos. PCE: punto de corte epidemiológico <sup>124</sup> % de aislamientos inhibidos por CMIs superiores al PCE.

**Tabla IV.11 (continuación).** Sensibilidad *in vitro* de los aislados de *Candida* spp. a los 9 antifúngicos ensayados.

Especie (Nº aislamientos)	Fármaco (Nº cepas ensayadas)	Intervalo CMI (mg/L)	CMI <sub>50</sub> (mg/L)	CMI <sub>90</sub> (mg/L)	Porcent. sensibles (CLSI)	Porcent. resistentes (CLSI)	Porcent.pobl. no salvaje (PCE)
<b>Otras especies (5)</b>	AND (5)	0,03-0,5	0,125		5/5	0	ND
	CAS (5)	0,25-0,5	0,25		5/5	0	ND
	MCF (5)	0,125-0,25	0,125		5/5	0	ND
	FLC (5)	0,5-64	4		4/8	2/8	ND
	VOR (5)	0,08-0,5	0,125		8/8	0	ND
	AMB (5)	0,125-0,5	0,25		ND	ND	ND
	POS (5)	0,25-1	0,25		ND	ND	ND
	KET (3)	0,008-0,06	0,015		ND	ND	ND
	ITZ (5)	0,03-1	0,125		1/8	1/8	ND
<b>Todas las especies (234)</b>	5FC (5)	0,03-8	0,06		ND	ND	ND
	AND (112)	0,015-2	1	2	100	0	ND
	CAS (205)	0,008-4	0,5	2	98,54	1,46	ND
	MCF (111)	0,008-4	1	2	97,30	2,70	ND
	FLC (234)	0,125-256	2	16	87,90	4,03	ND
	VOR (234)	0,008-16	0,03	0,25	98,79	0,81	ND
	AMB (234)	0,015-1	0,25	0,5	ND	ND	ND
	POS (120)	0,008-1	0,06	0,25	ND	ND	ND
	KET (137)	0,008-8	0,06	0,5	ND	ND	ND
	ITZ (234)	0,008-16	0,125	0,25	49,60	2,02	ND
5FC (234)	0,03-64	0,06	0,5	ND	ND	ND	

CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub>: concentración que inhibe el 50 y 90% de los aislados.

AND: anidulafungina, CAS: caspofungina, MCF: micafungina, FLC: fluconazol, ITC: itraconazol, VOR: voriconazol, POS: posaconazol, AMB: anfotericina B, 5FC: 5-Fluorocitosina, ND: no hay datos. PCE: punto de corte epidemiológico<sup>124</sup> expresado en mediana (% de aislamientos inhibidos por CMIs menores o iguales que los PCE)

Estos resultados de sensibilidad *in vitro* no coinciden completamente con los publicados en otros estudios. En nuestra serie el porcentaje de resistencia a fluconazol de *C. parapsilosis complex* fue del 30,19%, muy superior al encontrado en nuestro país por Nieto *et al.* (0,6%)<sup>42</sup> o Puig-Asensio *et al.* (5%)<sup>56</sup>, y por Pfaller *et al.* en 79 UC europeas y americanas durante 2008-2009 (6,8%)<sup>151</sup>. Nuestra tasa de resistencia al fluconazol es sensiblemente inferior al reportado recientemente en Sudáfrica por Govender *et al.* (53%)<sup>152</sup> y más similar a las tasas observadas por Tortorano *et al.* en UC italianas (que pasaron de 2% en los 1990s al 25,8% en 2008)<sup>153</sup>. En el estudio sudafricano se observó una relación directa entre *C. parapsilosis* resistente a fluconazol y exposición previa a antifúngicos<sup>152</sup>. La resistencia de *C. parapsilosis complex* a voriconazol en nuestro estudio fue del 1,9%, también superior a la observada por Nieto *et al.* (0%) y Pfaller *et al.* (0%) e inferior a la encontrada en las UC italianas analizadas por Tortorano *et al.* (5,2%)<sup>42,251,153</sup>. En nuestra serie todos los aislados del complejo *C. parapsilosis* fueron sensibles a anidulafungina (100%), tasa similar a las publicadas por Tortorano *et al.* (100%), Nieto *et al.* (99,4%) o Pfaller *et al.* (100%). Resultados muy parecidos

los encontramos con caspofungina (97,79% vs. 100%, 98,7% y 100%, respectivamente) y con micafungina (95,83%) frente al 100% encontrado por Tortorano *et al.* y Pfaller *et al.* en sus respectivos estudios<sup>153, 154</sup>.

En el estudio de FUNGEMYCA, la tasa de resistencia de *C. parapsilosis sensu stricto* a fluconazol (0%) y posaconazol (0,3%) fueron muy inferiores a las de nuestro estudio (31,67% y 20,83%, respectivamente); sin embargo, la resistencia encontrada a itraconazol y voriconazol fue similar<sup>135</sup>. La sensibilidad de esta especie a las equinocandinas en el estudio FUNGEMYCA también fue muy similar (>98%) a la observada en nuestra serie (>95%). Cabe destacar que las CMI<sub>90</sub> de las equinocandinas frente a *C. parapsilosis* en nuestras UC (CMI<sub>90</sub>=2) fueron más elevadas que frente a otras especies de *Candida*, hecho ya resaltado por otros autores en nuestro país<sup>56</sup>, pero dado que el actual punto de corte del CLSI para las equinocandinas es de  $\leq 2$ , no condicionó un mayor porcentaje de resistencia.

Según los actuales puntos de corte del CLSI, el 70% y el 57,4% (4/7) de los aislados de *C. orthopsilosis* de nuestra serie fueron sensibles a fluconazol y a voriconazol, respectivamente. Sin embargo, en el estudio FUNGEMYCA el 100% de los aislados de esta especie fueron sensibles a ambos<sup>121,135</sup>. Bonfietti *et al.* indican que, aunque *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis* fueron sensibles a fluconazol en su estudio, las CMI<sub>90</sub> fueron más elevadas que las de *C. parapsilosis sensu stricto*<sup>8</sup>. En este sentido, Diekema *et al.* también detectaron CMI<sub>90</sub> más altas de anfotericina B en los aislamientos de *C. orthopsilosis* aunque todos fueron sensibles a fluconazol y equinocandinas<sup>155</sup>.

La tasa de aislados de *C. albicans* resistentes a fluconazol y voriconazol en nuestra serie fue del 5,17% y 3,45%, respectivamente. Muy similar o ligeramente superior a las observadas en España por Nieto *et al.* (1,5% y 3,4%)<sup>42</sup>, Pemán *et al.* (1,5% y 1,6%)<sup>135</sup> o Puig-Asensio *et al.* que indicó un porcentaje de resistencia de *C. albicans* a fluconazol del 1%<sup>55</sup>. También son similares a los resultados publicados por Tortorano *et al.*, (5,3% y 3,6% aislados de *C. albicans* fueron resistentes a fluconazol y a voriconazol, respectivamente)<sup>153</sup>, aunque en el estudio de Pfaller *et al.* se observó un

porcentaje de resistencia a fluconazol, posaconazol y voriconazol del 0%<sup>151</sup>. Al igual que lo publicado en otros estudios dentro y fuera de España, la tasa de sensibilidad de esta especie a las equinocandinas fue muy elevada: anidulafungina, 100% (Nieto *et al.* 99,7%, Pemán *et al.* 99,8%, Pfaller *et al.* 99,7%, Tortorano *et al.* 100%); caspofungina, 95,83% (Nieto *et al.* 100%, Pemán *et al.* 100%, Pfaller *et al.* 99,7%, Tortorano *et al.* 100%) y micafungina, 96,30% (Pemán *et al.* 99,7%, Pfaller *et al.* 99,7%, Tortorano *et al.* 100%)<sup>42,135,151,154</sup>. Puig-Asensio *et al.* indicaron un porcentaje de resistencia de *C. albicans* a equinocandinas del 0,3%<sup>55</sup>.

En nuestro estudio no se encontraron aislamientos de *C. tropicalis* resistentes a los antifúngicos ensayados, aunque debemos relativizar estos resultados debido al escaso número de episodios de candidemia por esta especie (9). Tampoco se encontraron aislados resistentes en los 44 episodios de candidemia por *C. tropicalis* incluidos en el estudio de Nieto *et al.*<sup>42</sup>; sin embargo, en el estudio FUNGEMYCA<sup>135</sup> el porcentaje de resistencia de *C. tropicalis* fue muy superior: anidulafungina (0,9%), micafungina (0,9%), fluconazol (5,3%), itraconazol (10,6%), voriconazol (5,3) y posaconazol (7,1%) y anfotericina B (0,9%). También fueron significativos los porcentajes de resistencia encontrados por Tortorano *et al.*: a anidulafungina, caspofungina y micafungina 0%, pero fluconazol (22,2%), voriconazol (18,5%) y posaconazol (14,8,%), similares a los de Pfaller *et al.*, también 0% para anidulafungina, caspofungina y micafungina pero 4,9% de resistencia a fluconazol, 4,9% a voriconazol y 1,2% a posaconazol<sup>136</sup>. En el estudio de Puig-Asensio *et al.* se observó un porcentaje de resistencia de *C. tropicalis* a fluconazol del 22% y un 3,4% de resistencia a equinocandinas<sup>55</sup>.

El porcentaje de resistencia de *C. glabrata* a fluconazol en nuestro estudio fue del 11,1%, superior al encontrado por Pemán *et al.* (6,3%)<sup>135</sup> y Nieto *et al.* (1,1%), en nuestro país<sup>42</sup>. Sin embargo, las tasas de resistencia a posaconazol (0%) y voriconazol (0%) de esta especie fueron inferiores a las FUNGEMYCA (14,5% y 1,2%, respectivamente)<sup>135</sup>, en otras series españolas no se recoge esta información. En el estudio de Tortorano *et al.*, el porcentaje de resistencia de *C. glabrata* a fluconazol, fue del 9,7%, a voriconazol de

19,3% y a posaconazol de 25,8%<sup>153</sup> y en el de Pfaller *et al.* fue de 5,9% a fluconazol, 5,9% a voriconazol y 4,4% a posaconazol<sup>151</sup>. *C. glabrata* no presentó resistencia a anidulafungina (0%) ni tampoco a caspofungina (0%) ni a micafungina (0%). Cifras similares se han publicado por otros autores, Nieto *et al.* (1,6% para anidulafungina y caspofungina y 1,3% para micafungina), Pemán *et al.* (0,6% para anidulafungina, 0% para caspofungina y 1,2% para micafungina), Pfaller *et al.* (2,2%, 2,2% y 2,2%), Tortorano *et al.* (0%, 0% y 0%), Puig-Asensio *et al.* indican un porcentaje de resistencia a equinocandinas de *C. glabrata* del 3,4%<sup>42,56,135,136,153,154</sup>. Aunque es importante destacar que los datos de resistencia de *C. glabrata* obtenidos en nuestro estudio, tan diferentes a los publicados por otros autores, deberían relativizarse, ya que tan sólo 8 episodios de candidemia fueron causados por esta especie. Tortorano *et al.* también subrayan el desarrollo de resistencias a fluconazol, en UC italianas, de especies habitualmente sensibles, como *C. parapsilosis*<sup>153</sup>.

#### IV.4. ESPECIES DE *CANDIDA* Y FACTORES DE RIESGO.

Las principales características demográficas de los pacientes en función de la especie de *Candida* aislada en el hemocultivo se resumen en la Tabla IV.12. La mediana más elevada de días de ingreso en el hospital y en UC antes del primer hemocultivo positivo se observó para *C. parapsilosis*, 30 y 24 días, respectivamente, frente los 17 y 12 días de *C. albicans* o los 14 y 9 días de *C. tropicalis*.

En comparación con otras especies, la candidemia por *C. parapsilosis* se asocia de forma estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ) a mayor duración de la estancia en UC antes del episodio. El número de días de ingreso en UC previos al episodio de candidemia fue 2 veces superior en los pacientes con candidemia por *C. parapsilosis* (OR 2,08; IC 1,4-3,17) que al observado en otras especies.

**Tabla IV.12.** Características demográficas de los 234 pacientes con candidemia en relación con las principales especies aisladas.

	Número de episodios (%)				
	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. orthopsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>
Edad	60 (48-72)*	59 (49-72)*	58 (49-65)*	71 (60-73)*	64 (56-69)*
Hombres	93 (69,9)	41 (69)	12 (71)	9 (100)	4 (50)
Mujeres	5 (30,1)	18 (31)	46 (31)	0	4 (50)
Días en hospital previos día 0	30 (17-48)*	17 (11-31)*	21 (18-55)*	14 (7-32)*	18 (16-20)*
Días en UC previos día 0	24 (13-40)*	12 (7-17)*	17 (11-30)*	9 (7-14)*	18 (13-20)*

\*mediana (IQR)

En la Tabla IV.13 se indican las características clínicas de los pacientes con candidemia en función de la especie aislada. Al analizar si alguna estaba específicamente relacionada con *C. parapsilosis*, observamos que el APACHE II elevado el día de la candidemia estaba asociado de forma estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ) a otras especies de *Candida* (OR 0,92; IC: 0,85-0,98). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre especies con el SOFA el día de la candidemia ni con el *Candida* Score.

Se comparó si había diferencias entre las 2 especies mayoritarias, *C. albicans* y *C. parapsilosis*, no encontrando diferencias significativas en el SOFA pero sí en el APACHE II elevado, que se asoció estadísticamente ( $p=0,01$ ) con *C. albicans* (OR 0,9; IC: 0,83-0,98). Aunque parece que la presencia de shock séptico está relacionada con candidemia por *C. albicans*, esta asociación no fue estadísticamente significativa ( $p=0,07$ ).

**Tabla IV.13.** Principales características clínicas de los pacientes con candidemia en función de la especie aislada (expresado en mediana y rango intercuartílico o número y porcentaje).

	<b>C. <i>parapsilosis</i></b> (n=133)	<b>C. <i>albicans</i></b> (n=59)	<b>C. <i>orthopsilosis</i></b> (n=17)	<b>C. <i>tropicalis</i></b> (n=9)	<b>C. <i>glabrata</i></b> (n=8)
<b>APACHE II al ingreso</b>	18 (14-23)	18 (14-22)	20 (16-22)	16 (13-20)	18 (16-21)
<b>SOFA al ingreso</b>	6 (4-8)	6 (4-9)	7 (5-8)	7 (5-8)	6 (6-8)
<b>APACHE II día 0</b>	15 (12-19)	17 (13-20)	15 (11-17)	15 (12-18)	17 (15-23)
<b>SOFA día 0</b>	5 (3-7)	6 (4-9)	5 (4-8)	7 (5-8)	7 (5-10)
<b>Candida Score</b>	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)
<b>FMO*</b>	76 (57)	34(60)	9 (53)	5 (55)	4 (50)
<b>Shock séptico*</b>	53 (40)	35 (59)	7 (41)	5 (56)	2 (25)

FMO: fracaso multiorgánico; \* n(%)

La tasas incidencias de shock séptico en nuestros pacientes fue superior a las observadas en el estudio CANDIPOP, independientemente de la especie causal (*C. parapsilosis*, 24,9%; *C. albicans*, 35,6%; *C. tropicalis*, 36,8% y *C. glabrata*, 30,9%)<sup>55</sup>.

Los factores de riesgo que se asociaron de forma específica con cada especie se resumen en la Tabla IV.14. La VM (>90% para todas las especies), el CVC (87-100%), la NPT central (56-71%) y la administración previa de antifúngicos de forma empírica (35-67%) fueron los factores de riesgo más frecuentemente implicados en todas las especies, sin observarse diferencias significativas entre ellas.

Se observó asociación estadísticamente significativa ( $p=0,047$ ) entre candidemia por *C. parapsilosis* e inmunosupresión (OR 4,16; IC: 1,07-18,69) y ( $p=0,01$ ) entre candidemia causada por especies distintas a *C. parapsilosis* e insuficiencia renal crónica (OR 0,18; IC: 0,04-0,67).

Nuestros resultados difieren de los publicados en la literatura, ya que *C. parapsilosis* se ha asociado clásicamente a la administración de NPT y a la presencia de CVC, dada la habilidad de esta especie para formar biopelículas. Además, se ha descrito su capacidad de transmisión horizontal a través de las manos del personal sanitario, de fluidos o dispositivos contaminados y su capacidad de persistencia en el ambiente hospitalario, siendo uno de los principales patógenos nosocomiales. Además, *C. parapsilosis* posee una capacidad selectiva para crecer en soluciones de hiperalimentación y tiene gran afinidad por los dispositivos intravasculares y materiales protésicos<sup>156</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio estos factores están más relacionados con otras especies de *Candida*, aunque sin significación estadística.

Los episodios de candidemia por *C. glabrata* y *C. parapsilosis* complex se relacionaron con la administración de antifúngicos en los días previos a la extracción del primer hemocultivo positivo (63% y 56%, respectivamente), aunque esta asociación sólo fue estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ) en candidemias por *C. parapsilosis* complex (OR 4,15; IC: 1,42-13,09). Al analizar la asociación de este factor de riesgo y las especies pertenecientes al complejo, solo se observó una relación significativa con *C. parapsilosis sensu stricto* ( $X^2= 7,9$ ;  $p=0,005$ ).

**Tabla IV.14.** Factores de riesgo de candidemia en relación con las principales especies aisladas (el porcentaje se expresa en función del peso sobre el factor de riesgo).

	Número de episodios (%)				
	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. orthopsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>
<b>ATB previa (234)</b>	133 (56,8)	59 (25,2)	13 (5,5)	9 (3,8)	8 (3,4)
<b>VM (223)</b>	128 (57,4)	55 (24,7)	16 (7,2)	9 (4)	8 (3,6)
<b>CVC (212)</b>	122 (57,5)	55 (25,9)	14 (6,6)	8 (3,8)	8 (3,8)
<b>NPT central (159)</b>	93 (58,5)	41 (25,8)	10 (6,3)	5 (3,1)	6 (3,8)
<b>AF previo día 0 (119)</b>	74 (62,2)	27 (22,7)	6 (5)	4 (3,4)	5 (4,2)
<b>Cirugía (119)</b>	65 (54,6)	35 (29,4)	8 (6,7)	4 (3,4)	4 (3,4)
<b>Cardiopatía (94)</b>	43 (45,7)	26 (27,7)	10 (10,6)	4 (4,3)	6 (6,4)
<b>D.M. (57)</b>	37 (64,9)	10 (17,5)	3 (5,3)	3 (5,3)	1 (1,8)
<b>NPT perif.(54)</b>	29 (53,7)	15 (27,8)	4 (7,4)	3 (5,5)	2 (3,7)
<b>EPOC (54)</b>	26 (48,1)	17 (31,5)	5 (9,3)	1 (1,8)	4 (7,4)
<b>TCRR (52)</b>	27 (51,9)	2 (3,8)	29 (55,8)	0	5 (9,6)
<b>Corticoid (41)</b>	25 (61)	8 (19,5)	2 (4,9)	2 (4,9)	3 (7,3)
<b>Neoplasia (32)</b>	21 (65,6)	8 (25)	0	2 (6,2)	0
<b>PLT (30)</b>	20 (66,7)	8 (26,7)	2 (6,7)	0	0
<b>Inmunosupr. (29)</b>	20 (69)	4 (13,8)	2 (6,9)	1 (3,4)	2 (6,9)
<b>Alcoholismo (28)</b>	13 (46,4)	8 (28,6)	3 (10,7)	1 (3,6)	1 (3,6)
<b>TOS (26)</b>	19 (73,1)	2 (7,7)	1 (3,8)	1 (3,8)	2 (7,7)
<b>IRC (17)</b>	4 (23,5)	8 (47)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)
<b>CVC perif. (17)</b>	10 (58,8)	3 (17,6)	2 (11,8)	1 (5,9)	0
<b>ECMO (16)</b>	11 (68,7)	2 (12,5)	1 (6,2)	1 (6,2)	0
<b>Cirrosis (14)</b>	7 (50)	5 (35,7)	0	1 (7,1)	0
<b>G.Quemado (10)</b>	5 (50)	4 (40)	0	0	0
<b>Citostáticos (9)</b>	6 (66,7)	3 (33,3)	1 (11,1)	0	0
<b>Leu./Linf. (6)</b>	2 (33,3)	1(16,7)	1 (16,7)	0	0

AF: antifúngico; NPT: nutrición parenteral; perif.: periférico; PLT: politraumatismo; CVC perif.: catéter venoso central de inserción periférica, Inmunosupr.: inmunosupresión; Leu./Linf: leucemia/linfoma.

*C. orthopsilosis* ha sido relacionada con la NPT y edades muy tempranas de la vida (neonatos) y *C. parapsilosis* se ha asociado a mayores de 50 años y sin relación con la NPT<sup>9</sup>. En nuestro estudio no se han confirmado estas asociaciones, aunque se observó relación estadísticamente significativa entre *C. orthopsilosis* y cardiopatía previa, así como entre *C. parapsilosis sensu*

*stricto* y tratamiento antifúngico empírico previo al hemocultivo positivo, aunque estos factores de riesgo no habían sido sugeridos en otros estudios. *C. albicans* fue la especie aislada mayoritariamente en las candidemias postquirúrgicas (59%), seguida de *C. parapsilosis* (48%) y *C. orthopsilosis* (47%) aunque estas diferencias no fueron significativas ( $p=0,24$ ).

Las principales peculiaridades microbiológicas (número de hemocultivos positivos por episodio y aislamientos de levaduras en otras localizaciones) en función de las diferentes especies de *Candida* se recopilan en la Tabla IV.15. *C. tropicalis* fue la especie con mayor número de hemocultivos positivos durante el episodio de candidemia (3 por episodio). No todas las candidemias se acompañaron de aislamiento de levaduras en otras muestras clínicas. *C. parapsilosis* (38%), *C. albicans* (37%) y *C. tropicalis* (33%) fueron las especies más frecuentemente aisladas en el CVC mientras que *C. glabrata* (71%) y *C. tropicalis* (67%) lo fueron en muestras del tracto respiratorio inferior (BAS o LBA), aunque la colonización multifocal por *Candida* spp. puede estar infraestimada, ya que durante el periodo del estudio, los cultivos de vigilancia no estaban protocolizados en las UC. Tan solo la colonización del CVC se asoció de forma estadísticamente significativa ( $p=0,03$ ) a especies de *Candida* no *parapsilosis* (OR 0,36; IC: 0,14-0,9); por tanto, nuestros resultados no confirman el tropismo de *C. parapsilosis* por los dispositivos intravasculares descrito previamente<sup>156</sup>.

**Tabla IV.15.** Características microbiológicas de las diferentes especies de *Candida*.

	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. orthopsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>
<b>Hemocultivos +/-episodio:</b>	2 (1- 3)	2 (1- 3)	1 (1- 2)	1 (1- 2)	3 (3- 4)
<b>Aislamiento de levaduras en otras localizaciones:</b>	58 (44)	27 (47)	6 (37)	6 (75)	7 (78)
• <b>BAS/ LBA</b>	38 (30)	21 (40)	4 (25)	5 (71)	6 (67)
• <b>Orina</b>	26 (23)	10 (20)	3 (23)	3 (43)	4 (44)
• <b>Exudado rectal</b>	6 (14)	6 (33)	1 (11)	0	2 (22)
• <b>CVC</b>	37 (38)	22 (37)	4 (31)	2 (25)	3 (33)

#### IV.5. MEDIDAS TERAPÉUTICAS.

El tratamiento antifúngico administrado a los pacientes con candidemia y el manejo del CVC se resumen en la Tabla IV.16. El 88% de los pacientes recibieron tratamiento antifúngico dirigido, siendo las equinocandinas (37%) y el fluconazol (33%) los antifúngicos más frecuentemente administrados. El 49% de los pacientes tratados con equinocandinas lo fueron con anidulafungina, el 43% con caspofungina y el 8% con micafungina. En el tratamiento establecido con base clínica, es decir, previo a la confirmación microbiológica, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,008$ ) entre las 3 UC, siendo en Reanimación la UC que más utilizó fluconazol, por encima de la UCI o Quemados. Sin embargo, en cuanto a la elección del tratamiento antifúngico dirigido, tras la confirmación microbiológica, no hubo diferencias significativas entre las 3 UC.

El tratamiento antifúngico combinado se administró con similar frecuencia en las 3 UC (del 21 al 27% de los pacientes tratados). La combinación de antifúngicos más habitual fue fluconazol + equinocandinas (+ anidulafungina en 8 casos (18,2%), + caspofungina en 7 (15,9%) y + micafungina en 4 (9,1%)). También fue frecuente la combinación de equinocandina + anfotericina B (27,3%) y fluconazol + anfotericina B (11,2%).

En más de la mitad de los episodios (53%) el CVC fue retirado o reemplazado en las primeras 48 horas como medida terapéutica, aunque no todas las UC la adoptaron de forma similar (Reanimación 60%, Quemados 55% y UCI 33%). Tras la confirmación microbiológica de la candidemia, 27 pacientes (11,5%) no recibieron tratamiento antifúngico. La ausencia de tratamiento fue debida a diferentes causas, principalmente el fallecimiento del paciente (13 casos) o su traslado a planta (5 casos). La retirada del CVC como parte del tratamiento de la candidemia sigue siendo un tema debatido. Autores como Nucci *et al.* indican que la retirada precoz del CVC (en las primeras 48 h tras el primer hemocultivo positivo) no mejora la supervivencia si se trata la candidemia con anfotericina B o equinocandinas (ya que tienen actividad contra las biopelículas)<sup>119</sup>; sin embargo, las recientemente publicadas guías clínicas de

la IDSA<sup>88</sup> recomiendan la retirada del CVC lo más precozmente posible siempre y cuando el CVC pueda ser el origen de la candidemia y sea retirado de forma segura, aconsejando la individualización de la decisión en cada paciente.

**Tabla IV.16.** Medidas terapéuticas establecidas a los pacientes con candidemia

Medidas terapéuticas	Número total de episodios (%)	Reanimación (162)	UCI (61)	Quemados (11)
<b>Tratamiento antifúngico específico:</b>	202 (88,5)	147 (92)	44 (76)	11 (100)
- <b>Equinocandinas:</b>	76 (37)	53 (36)	15 (34)	5 (45,5)
• <b>Anidulafungina</b>	37 (18)	27 (18,4)	6 (13,6)	3 (27,3)
• <b>Caspofungina</b>	33 (17)	22 (15)	9 (20,4)	2 (18,2)
• <b>Micafungina</b>	4 (2)	4 (2,7)	0	0
- <b>Fluconazol</b>	66 (33)	48 (32,7)	17 (38,6)	1 (10)
- <b>Anfotericina B</b>	10 (5)	7 (4,8)	3 (6,8)	0
- <b>Voriconazol</b>	6 (3)	3 (2)	3 (6,8)	0
- <b>Tratamiento combinado</b>	44 (22)	31 (21)	10 (22,7)	3 (27,3)
<b>Retirada/ Cambio CVC en las primeras 48h</b>	119 (52)	95 (60)	19 (33)	5 (55)
<b>Desescalada de tratamiento:</b>	79 (35)	60 (37)	15 (26)	4 (36)

Las actuales guías clínicas de la IDSA recomiendan el uso de equinocandinas como tratamiento empírico de la candidemia y, como alternativa, fluconazol (800 mg/día como dosis de carga y posteriormente 400 mg/día) si el paciente está estable<sup>88</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio las dosis de fluconazol utilizadas en las UC fueron en muchos casos o durante algunos periodos del tratamiento, inferiores a las recomendadas (200 mg/día), lo que podría haber

ocasionado niveles bajos de antifúngico y el desarrollo de resistencias. No obstante, al ser este un estudio retrospectivo y dado que la valoración de la adecuada dosificación del tratamiento antifúngico no era objetivo del mismo, no se pudo analizar esta infradosificación, ya que esta información no estaba recogida en las historias clínicas con el suficiente rigor como para realizar el análisis estadístico.

En la literatura existe una gran controversia en el uso empírico de antifúngicos en pacientes con shock séptico, debido a los efectos secundarios y el desarrollo de resistencias<sup>157,158</sup>. Esto es lo que podría haber sucedido en nuestras UC, ya que, como se ha comentado previamente, el porcentaje de resistencia a fluconazol de *C. parapsilosis* fue del 30%, muy superior al publicado en la literatura.

Además, pese a que en la literatura se considera que el tratamiento más adecuado para *C. parapsilosis* podría ser el fluconazol por la sensibilidad disminuida *in vitro* de esta especie a las equinocandinas<sup>55</sup>, en un estudio finlandés y en otro en UC italianas se sugiere que la resistencia de *C. parapsilosis* al fluconazol podía estar aumentando como consecuencia de la presión antifúngica por la profilaxis con este fármaco<sup>153,159</sup>, a igual de lo que podría haber ocurrido en nuestro estudio ya que, aunque el objetivo del mismo no era el de valorar el impacto de la profilaxis con fluconazol en la aparición de resistencias, sí que se ha comprobado un porcentaje de resistencia a este fármaco alarmantemente elevado.

Por todo ello, en nuestras UC, y de acuerdo con la literatura, debería instaurarse como tratamiento de primera línea las equinocandinas, ya que, además de la elevada tasa de resistencia de *C. parapsilosis* a fluconazol, existe evidencia en la literatura de que el tratamiento empírico con equinocandinas no empeora el pronóstico de los pacientes con candidemia por *C. parapsilosis*<sup>144</sup>.

Otras medidas de monitorización de la respuesta terapéutica recomendadas por las guías IDSA, como la realización un examen de fondo de ojo a todos

los pacientes con candidemia durante la primera semana<sup>88</sup>, no se realizaron de forma rutinaria en nuestro estudio.

#### **IV.6. EVOLUCIÓN DE LOS CASOS.**

A los 30 días del primer hemocultivo positivo sobrevivieron 132 pacientes (56%), observándose mejoría clínica en el 95% de los mismos. La duración de la estancia en UC de los pacientes fue de 34 días de mediana (IQR, 19-57), mientras que la duración del ingreso hospitalario total fue de 52 días de mediana (IQR, 33-90), coincidiendo con la prolongación de la estancia hospitalaria de 10 a 30 días asociada a la candidemia observada por Almirante *et al.*<sup>59</sup>, además de la ya conocida hospitalización prolongada relacionada con las infecciones graves por patógenos nosocomiales<sup>26</sup>.

En 163 de los pacientes (70%) se realizaron hemocultivos de control para comprobar la erradicación microbiológica de la candidemia. En el resto de pacientes, no se extrajeron estos hemocultivos debido al fallecimiento precoz o su traslado a planta de hospitalización a los pocos días de la candidemia perdiéndose el seguimiento. En un 61% de los episodios de candidemia en los que se realizó hemocultivo de control se confirmó la erradicación microbiológica de la misma.

Durante los primeros 30 días desde el inicio de la candidemia fallecieron 102 pacientes y en 71 de ellos (69,6 %) el *éxitus* se relacionó con la misma (Tabla IV.17). La mayoría de los pacientes que fallecieron (55,8%) lo hicieron después de la primera semana (mortalidad tardía).

**Tabla IV.17.** Evolución de los pacientes con candidemia durante el primer mes.

	GLOBAL	Reanimación (n=162)	UCI (n=61)	Quemados (n=11)
<b>Supervivencia a los 30 días</b>	132 (56,4)	95 (58,6)	29 (47,5)	8 (72,7)
<b>Éxito durante los 30 primeros días</b>	102 (43,6)	67 (41,4)	32 (52,5)	3 (27,3)
• <b>Inmediato (&lt;48 h)</b>	19/102 (18,6)	13/67 (19,4)	6/32 (18,8)	0
• <b>Precoz (3-7 días)</b>	26/102 (25,5)	11/67 (16,4)	12/32 (37,5)	3/3 (100)
• <b>Tardío (8-30 días)</b>	57/102 (55,8)	43/67 (64,2)	14/32 (43,8)	0
• <b>Asociado a la candidemia</b>	71/102 (69,7)	49/67 (73,1)	19/32 (59,4)	3 (100)

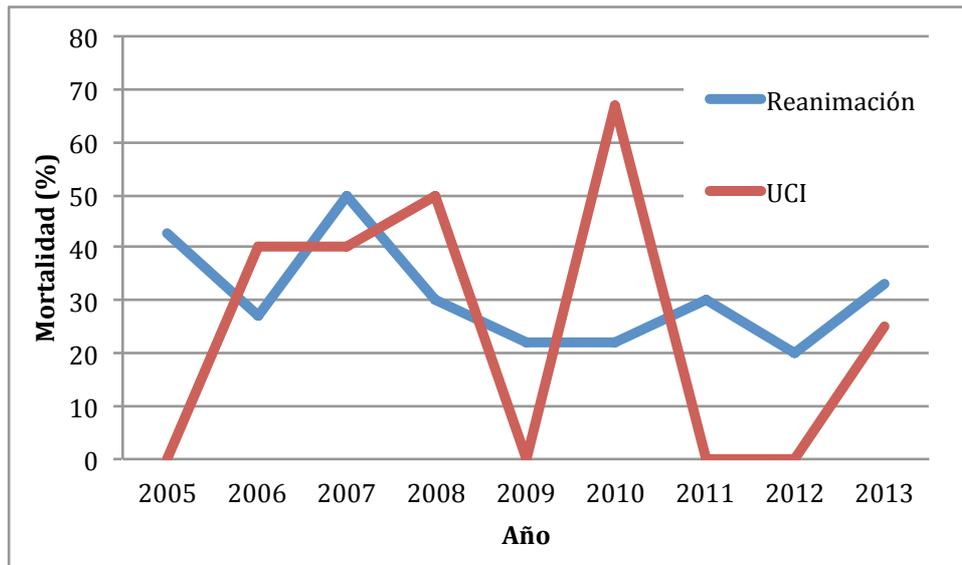
La mortalidad cruda observada en nuestro estudio fue del 48,3% (113 pacientes), similar a la descrita por Pfaller *et al.* (49%)<sup>25</sup>, Bassetti *et al.* (47-81%)<sup>130</sup> o Kett *et al.* (42,6%)<sup>53</sup>. La mortalidad asociada a la candidemia fue del 30,6% del global de pacientes (71 de los 234), similar a otros autores que describen cifras de mortalidad atribuible a candidemia que oscilan entre el 5-71% en los diferentes estudios y una mortalidad cruda del 47-81%<sup>39,40</sup>. La mortalidad a los 30 días descrita por Puig-Asensio *et al.* fue de 30,6% en los pacientes con candidemia analizados de forma global<sup>56</sup> y de 47% en los pacientes con candidemia ingresados en UC<sup>55</sup>, también similar a la encontrada en nuestro estudio. Nieto *et al.* indican una mortalidad global del 30% y en un 60% de esta, la mortalidad estaba relacionada con la candidemia<sup>42</sup>, porcentaje inferior al que indica nuestro estudio (69,7%) aunque cabe destacar que el estudio de Nieto *et al.* no se realizó exclusivamente en UC.

La mortalidad cruda a los 30 días observada en las candidemias mixtas de nuestra serie (54,5%) fue superior a la de las candidemias producidas por una sola especie de *Candida* (43,6%), coincidiendo con lo publicado por otros autores, como Ramos *et al.* donde la candidemia mixta fue un factor de riesgo independiente asociado a un aumento de la mortalidad, incluso después de considerar otros factores pronósticos<sup>148</sup>.

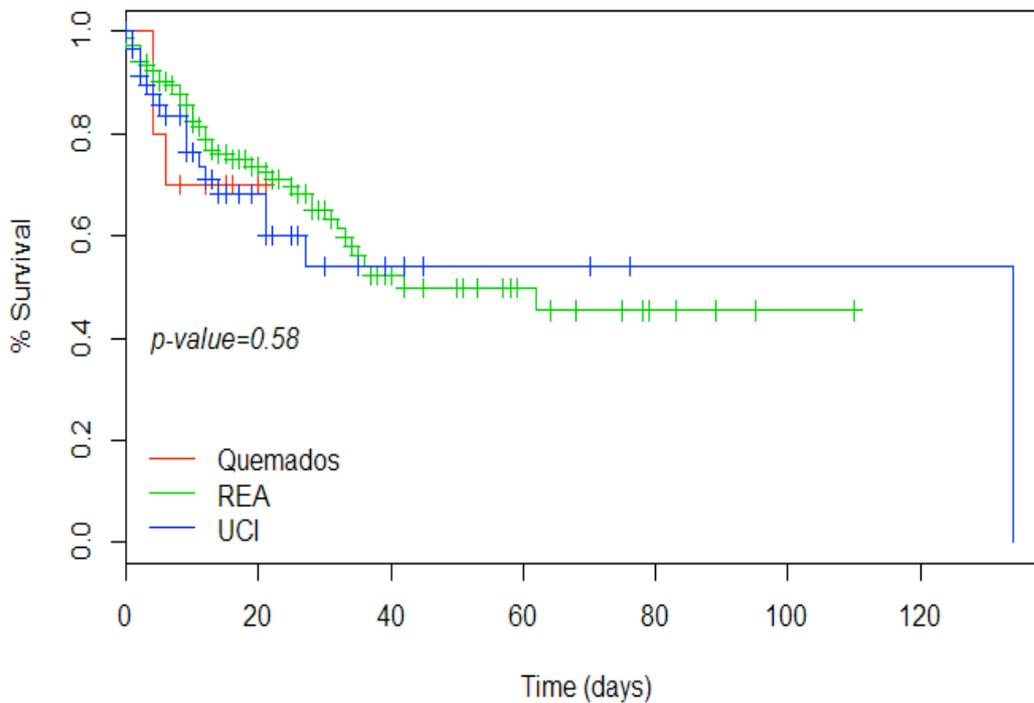
Al analizar la mortalidad cruda de forma específica en cada UC, se observó que la mortalidad inmediata en Reanimación fue del 19,4%, la precoz 16,4% y la tardía del 64,2%, sobreviviendo el 59% de los pacientes a los 30 días del primer hemocultivo positivo. En UCI, la mortalidad inmediata fue del 18,8%, la precoz 37,5% y la tardía 43,8%, con una supervivencia a los 30 días del 47%. En Quemados, hubo 11 pacientes con candidemia y los únicos 3 *éxitus* se registraron durante la primera semana.

La evolución de la mortalidad asociada a la candidemia en UCI y Reanimación se refleja en la Figura IV.11. En ambas UC los porcentajes más elevados de mortalidad se alcanzaron antes del traslado a las nuevas instalaciones del hospital: 68% en UCI el año 2010 y 50% en Reanimación el año 2007. En cuatro de los años incluidos en el estudio (2005, 2009, 2011 y 2012) todos los pacientes con candidemia ingresados en UCI sobrevivieron.

Al analizar la supervivencia en UCI, Reanimación y Unidad de Quemados, mediante la realización de curvas de Kaplan- Meier y su posterior comparación mediante el log Rank test, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,58$ ) en la supervivencia entre las 3 UC (Figura IV.12).



**Figura IV.11.** Evolución de la mortalidad de los pacientes con candidemia en UCI y Reanimación.



\*REA: Reanimación.

**Figura IV.12.** Curva de Kaplan-Meier en la que se analiza la supervivencia a los 120 días de los pacientes con candidemia en las tres UC incluidas en el estudio.

Para valorar los factores de riesgo que se asociaban a una mayor mortalidad se realizó un análisis multivariante mediante regresión de Cox. La mortalidad más elevada de los pacientes con candidemia se asoció de forma estadísticamente significativa a mayor APACHE II ( $p < 0,001$ ), ingresos en UC de menor duración ( $p < 0,001$ ) y administración de tratamiento antifúngico antes del primer episodio de candidemia ( $p = 0,016$ ). El tratamiento antifúngico apropiado para la especie aislada en hemocultivo se asoció de forma estadísticamente significativa a una menor mortalidad ( $p < 0,001$ ). El resto de factores de riesgo analizados (ventilación mecánica, cirugía urgente, insuficiencia renal crónica, nutrición parenteral, técnicas continuas de reemplazo renal, presencia de CVC y colonización previa) no se asociaron a mayor mortalidad de los pacientes.

Bassetti *et al.*, en su estudio realizado en 2014, también demostraron mediante un análisis de regresión logística multivariante que el mal control del foco de infección, un tratamiento antifúngico inadecuado y una mayor gravedad (APACHE II elevado) se asociaba con un aumento de la mortalidad inmediata y precoz<sup>141</sup>. Esta utilidad del APACHE II como factor pronóstico se ha comprobado en otros estudios<sup>107</sup>.

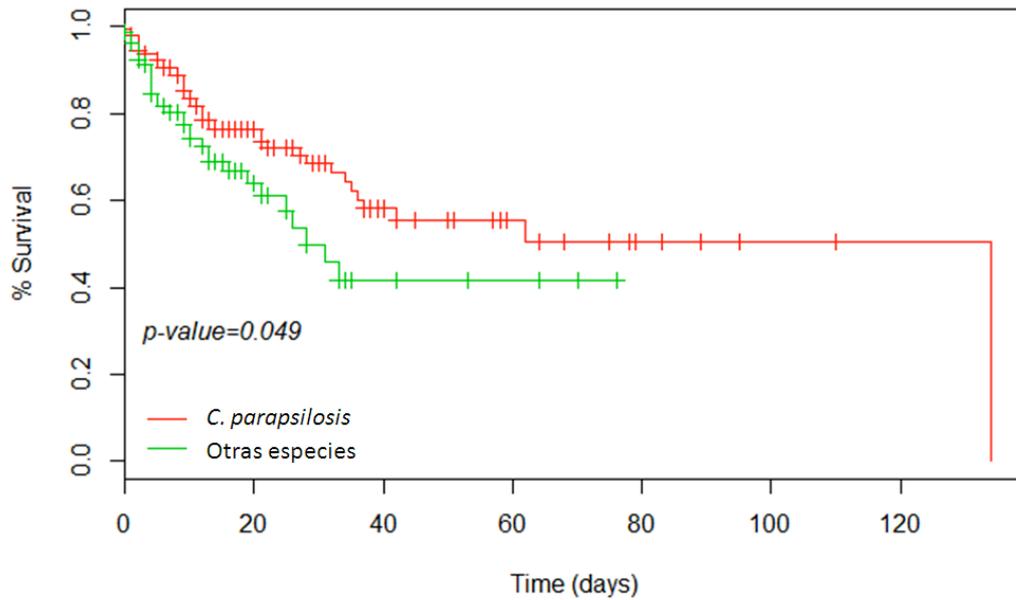
En nuestra serie el tratamiento antifúngico empírico previo a la candidemia se asocia de forma estadísticamente significativa con una mayor mortalidad. Este hecho no coincide con lo publicado por otros autores que han demostrado una mayor mortalidad cuando el tratamiento antifúngico se inicia una vez diagnosticada microbiológicamente la candidemia; recomendando iniciar el tratamiento antifúngico empírico más precozmente<sup>100,160</sup>. Aunque, ya en 2005, Shorr *et al.* indicaron tras un metanálisis que la profilaxis con fluconazol no se asocia a una mejor supervivencia<sup>161</sup>. Esta controversia respecto al tratamiento antifúngico empírico ha sido destacada otras publicaciones<sup>158,162</sup> y por ello actualmente se recomiendan incrementar los esfuerzos para desarrollar métodos diagnósticos más precoces y fiables<sup>139</sup>.

En nuestro estudio, la mayor mortalidad asociada al tratamiento antifúngico empírico podría deberse a la mayor gravedad de los pacientes en los que se

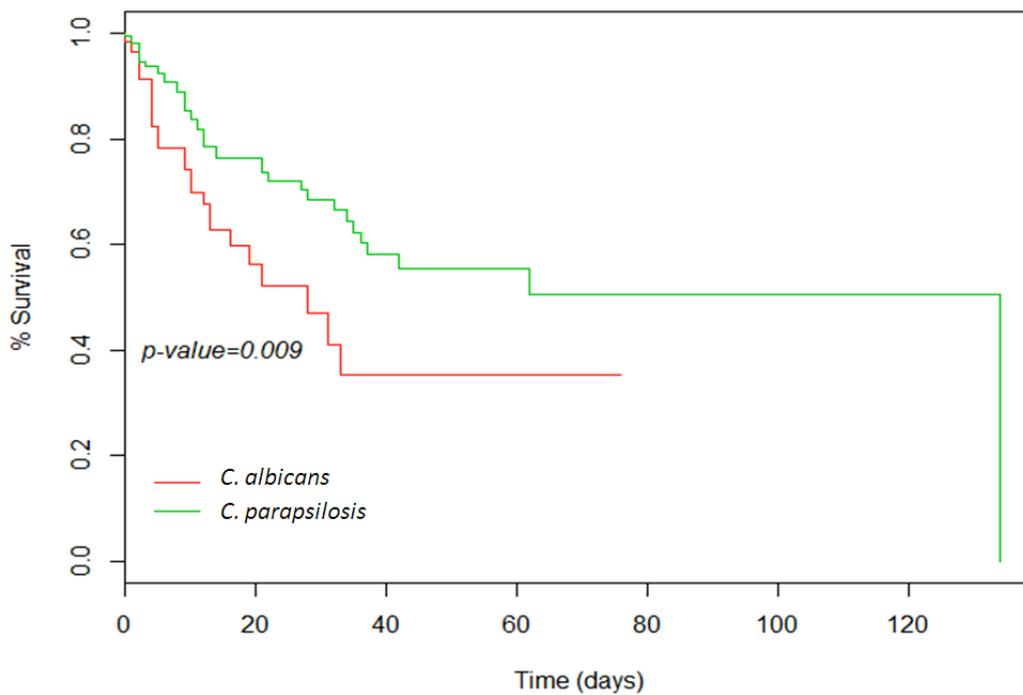
inició el tratamiento antifúngico de forma empírica y a la mayor mortalidad asociada a la candidemia de brecha.

En nuestros pacientes también se evaluó, mediante regresión logística, la influencia en la mortalidad del tratamiento antifúngico administrado empíricamente (fluconazol o equinocandinas) cuando se sospechaba clínicamente una candidemia, no observándose asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y la opción terapéutica elegida. Tampoco se apreciaron relaciones significativas entre el tipo de tratamiento antifúngico administrado de forma dirigida (fluconazol, equinocandinas o tratamiento combinado) y la mortalidad de los pacientes.

Se analizó la supervivencia de los pacientes en función de la especie aislada, comparando la especie mayoritaria (*C. parapsilosis*) frente a las otras especies (Figura IV.13) y comparando las 2 especies más prevalentes (*C. parapsilosis* y *C. albicans*) (Figura IV.14) mediante curvas de Kaplan-Meier y el log Rank test. La supervivencia de los pacientes con candidemia por *C. parapsilosis* fue mayor, de forma estadísticamente significativa, que la de los pacientes con candidemia por otras especies ( $p=0,049$ ) y también por *C. albicans* ( $p=0,009$ ) (Figuras IV.13 y IV.14).



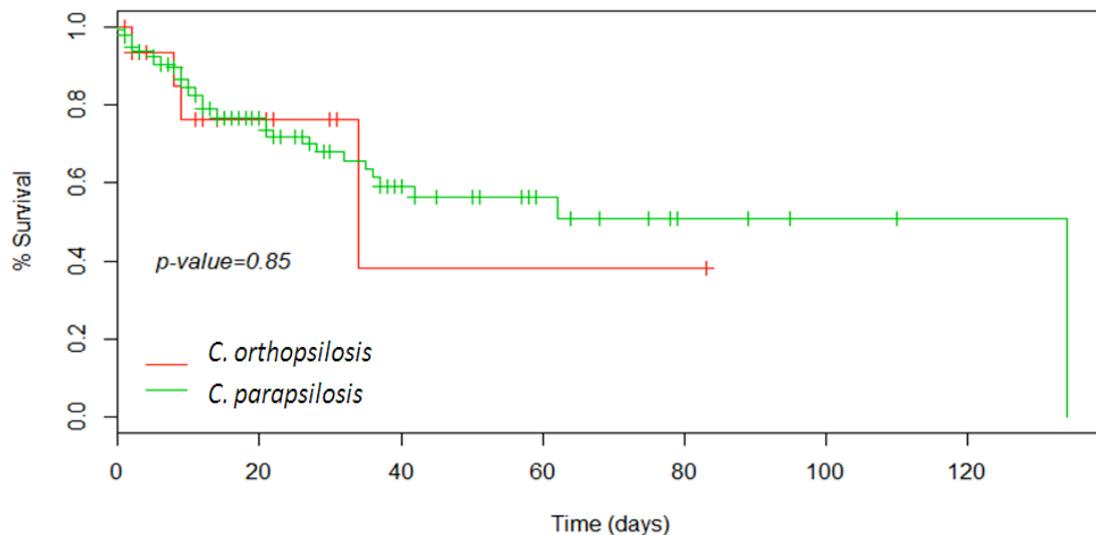
**Figura IV.13.** Curva de Kaplan-Meier en la que se analiza la supervivencia de los pacientes con candidemia causada por *C. parapsilosis* comparándola con el resto de especies *Candida*.



**Figura IV.14.** Curva de Kaplan-Meier en la que se analiza la supervivencia de los pacientes con candidemia causada por las dos especies más prevalentes en las UC (*C. parapsilosis* y *C. albicans*).

Esta menor virulencia de *C. parapsilosis* se ha descrito ampliamente en la literatura, incluso se ha resaltado que el hecho de que *C. parapsilosis* sea una especie en aumento (predominante en el caso de nuestras UC) no es un factor negativo, ya que se asocia a una menor mortalidad y una mejor evolución<sup>55</sup>. De hecho, en el estudio de Bassetti *et al.* desarrollado en Italia de 2009 a 2014, se observó que la mortalidad de las candidemias por *C. parapsilosis* y por *C. glabrata* fue inferior a la mortalidad de las candidemias por *C. tropicalis*<sup>130</sup>.

Al analizar la supervivencia entre las especies pertenecientes al complejo *C. parapsilosis* (*C. parapsilosis* *sensu stricto* y *C. orthopsilosis*) no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre las mismas (Figura IV.15). Estos resultados coinciden con los publicados por Gácsér *et al.* que observaron una virulencia de *C. orthopsilosis* muy similar a la de *C. parapsilosis sensu stricto*, mientras que la de *C. metapsilosis* era menor<sup>11</sup>.



**Figura IV.15.** Curva de Kaplan-Meier en la que se analiza la supervivencia de los pacientes con candidemia causada por *C. parapsilosis sensu stricto* y *C. orthopsilosis*.

## **V. CONCLUSIONES.**



1. La distribución de especies de *Candida* causantes de candidemia en las Unidades de Críticos (UC) del HUP La Fe durante el periodo estudiado es diferente al resto de España y de Europa, siendo *C. parapsilosis* la especie más frecuentemente aislada, por delante de *C. albicans*.
2. La tasa de incidencia de candidemia es mayor a la publicada en otras UC españolas en los años correspondientes al estudio, así como también la incidencia de candidemias mixtas, en las que *C. albicans* es la especie más prevalente.
3. El traslado al nuevo hospital redujo de forma significativa la tasa de incidencia de candidemias en UC y alteró la distribución de especies causales, ya que aunque *C. parapsilosis* se mantiene como la más prevalente, lo es con una menor frecuencia relativa.
4. La hospitalización prolongada en UC, la inmunosupresión y el tratamiento antifúngico empírico son los factores de riesgo asociados significativamente a candidemia por *C. parapsilosis*.
5. El APACHE II elevado el día de la candidemia y la colonización del CVC se asocia de forma significativa a especies de *Candida* no *parapsilosis*.
6. Aproximadamente, la mitad de los pacientes fallecen antes del primer mes del primer hemocultivo positivo con *Candida* y en una tercera parte de los pacientes la mortalidad está relacionada con la candidemia.
7. No existen diferencias en las tasas de mortalidad entre las diferentes UC estudiadas y las candidemias mixtas tiene peor pronóstico en todas ellas.
8. Los factores de riesgo que se asocian a mayor mortalidad son APACHE II elevado, ingresos en UC de menor duración y administración de tratamiento antifúngico antes del primer episodio de candidemia.
9. En las candidemias causadas por especies del complejo *C. parapsilosis* se observa menor mortalidad.

10. El tratamiento antifúngico apropiado para la especie aislada en hemocultivo se asocia a una mayor supervivencia.
11. El fluconazol es el antifúngico administrado más frecuentemente como tratamiento empírico y no se observa relación entre la especie causal de candidemia y el fármaco recibido empíricamente.
12. Según los actuales puntos de corte del CLSI, tan solo la mitad de los aislados del complejo *C. parapsilosis* causantes de candidemia son sensibles al fluconazol.
13. Las CMI de las equinocandinas frente al complejo *C. parapsilosis* son más elevadas que frente a otras especies de *Candida*, pero esto no condiciona una mayor resistencia de este complejo de especies.

## **VI. BIBLIOGRAFÍA.**



1. Pemán J, Salavert M. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Feb;30(2):90–8.
2. Viudes A, Pemán J, Cantón E, Úbeda P, LópezRibot JL, Gobernado M. Candidemia at a Tertiary-Care Hospital: Epidemiology, Treatment, Clinical Outcome and Risk Factors for Death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21:767-74.
3. Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJS. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol*. 2013 Jan;62:10–24.
4. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*; 2003 Jan 11;3(11):685–702.
5. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jun;20 Suppl 6:5–10.
6. Tavanti A, Davidson AD, Gow NAR, Maiden MCJ, Odds FC. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. *J Clin Microbiol*. 2005 Jan;43(1):284–92.
7. Lin D, Wu LC, Rinaldi MG, Lehmann PF. Three distinct genotypes within *Candida parapsilosis* from clinical sources. *J Clin Microbiol*. 1995 Jul;33(7):1815–21.
8. Bonfietti LX, Martins MDA, Szeszs MW, Pukiskas SBS, Purisco SU, Pimentel FC, et al. Prevalence, distribution and antifungal susceptibility profiles of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* bloodstream isolates. *J Med Microbiol*. 2012 Jul;61(Pt 7):1003–8.
9. Blanco-Blanco MT, Gómez-García AC, Hurtado C, Galán-Ladero MA, Lozano MDC, García-Tapias A, et al. *Candida orthopsilosis* fungemias in a Spanish tertiary care hospital: incidence, epidemiology and antifungal susceptibility. *Rev Iberoam Micol*. 2014 Apr;31(2):145–8.
10. Bertini A, De Bernardis F, Hensgens LAM, Sandini S, Senesi S, Tavanti A. Comparison of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* adhesive properties and pathogenicity. *Int J Med Microbiol*. 2013 Mar;303(2):98–103.
11. Gácsér A, Schäfer W, Nosanchuk JS, Salomon S, Nosanchuk JD. Virulence of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* in reconstituted human tissue models. *Fungal Genet Biol*. 2007 Dec;44(12):1336–41.
12. Hernández-Castro R, Arroyo-Escalante S, Carrillo-Casas EM, Moncada-Barrón D, Álvarez-Verona E, Hernández-Delgado L, et al. Outbreak of *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: a health care

- workers source. *Eur J Pediatr.* 2010 Jul;169(7):783–7.
13. Ásmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Haraldsson G, Guo H, Xu J, Gottfredsson M. Molecular epidemiology of candidemia: evidence of clusters of smoldering nosocomial infections. *Clin Infect Dis.* 2008 Jul 15;47(2):e17–24.
  14. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence.* 2013 Feb 15;4(2):119–28.
  15. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2012 Mar;36(2):288–305.
  16. Gácsér A, Trofa D, Schäfer W, Nosanchuk JD. Targeted gene deletion in *Candida parapsilosis* demonstrates the role of secreted lipase in virulence. *J Clin Invest.* 2007 Oct;117(10):3049–58.
  17. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. Adherence and biofilm formation of non-*Candida albicans* *Candida* species. *Trends Microbiol.* 2011 May;19(5):241–7.
  18. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2003 Sep; 67(3) 400-28.
  19. Ingham CJ, Boonstra S, Levels S, de Lange M, Meis JF, Schneeberger PM. Rapid susceptibility testing and microcolony analysis of *Candida* spp. cultured and imaged on porous aluminum oxide. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e33818.
  20. Ramage G, Vandewalle K, Wickes BL, López-Ribot JL. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol.* 2001 Dec;18(4):163–70.
  21. Nett JE, Sanchez H, Cain MT, Ross KM, Andes DR. Interface of *Candida albicans* biofilm matrix-associated drug resistance and cell wall integrity regulation. *Eukaryotic Cell.* 2011 Dec;10(12):1660–9.
  22. Nett J, Lincoln L, Marchillo K, Massey R, Holoyda K, Hoff B, et al. Putative role of beta-1,3 glucans in *Candida albicans* biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Feb;51(2):510–20.
  23. Montejo M. Epidemiología de la infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido. *Rev Iberoam de Micol.* 2011 Jul;28(3):120–3.
  24. Kuhn DM, George T, Chandra J. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Jun;45 (6)1773-80.

25. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial Candidiasis: Antifungal Stewardship and the Importance of Rapid Diagnosis. *Med Mycol.* 2016 Jan 1;54(1):1–22.
26. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009 Dec 2;302(21):2323–9.
27. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Nov;29(11):996–1011.
28. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med.* 2009 May; 37(5):1612-18.
29. Krcmery V, Barnes AJ. *Non-albicans Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* Elsevier; 2002 Jan 4;50(4):243–60.
30. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol.* 2011 Jan;49(1):26–31.
31. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 Nov;68(3):278–83.
32. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009 Jun 15;48(12):1695–703.
33. Diekema DJ, Messer SA. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol.* 2014 Jan; 52 (1)108-14.
34. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC infect Dis.* 2006 Feb 10;6:21.
35. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R. Factors associated with candidemia caused by *non-albicans Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr; 46(8):1206-13.

36. Klingspor L, Törnqvist E, Johansson A. A prospective epidemiological survey of candidaemia in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(1):52–5.
37. Calandra T, Marchetti O. Clinical Trials of Antifungal Prophylaxis among Patients Undergoing Surgery. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 15;39 Suppl 4:S185–92.
38. Costa CR, de Lemos JA, Passos XS, de Araújo CR. Species distribution and antifungal susceptibility profile of oral *Candida* isolates from HIV-infected patients in the antiretroviral therapy era. *Mycopathologia*. 2006 Jul; 162(1):45-50.
39. Bassetti M, Mikulska M, Viscoli C. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care*. BioMed Central Ltd; 2010;14(6):244.
40. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol*. 2013 Dec;51(12):4167–72.
41. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20(4):245–54.
42. Nieto MC, Telleria O, Cisterna R. Sentinel surveillance of invasive candidiasis in Spain: epidemiology and antifungal susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015 Jan;81(1):34–40.
43. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Feb;55(2):532–8.
44. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, Fuursted K, Johansen HK, Kjaeldgaard P, et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol*. 2011 Jan;49(1):325–34.
45. Caggiano G, Coretti C, Bartolomeo N, Lovero G, De Giglio O, Montagna MT. *Candida* Bloodstream Infections in Italy: Changing Epidemiology during 16 Years of Surveillance. *Biomed Res Int*. 2015;2015:256580.
46. Ásmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Nationwide study of candidemia, antifungal use, and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. *J Clin Microbiol*. 2013 Mar;51(3):841–8.
47. Tan BH, Chakrabarti A, Li RY, Patel AK, Watcharananan SP, Liu Z, et al. Incidence and species distribution of candidaemia in Asia: a laboratory-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Oct;21(10):946–53.

48. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Bolden CB, et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. *J Clin Microbiol*. 2012 Nov;50(11):3435–42.
49. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59373.
50. Haider S, Rotstein C, Horn D, Laverdiere M, Azie N. The Prospective Antifungal Therapy Alliance(®) registry: A two-centre Canadian experience. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2014;25(1):17–23.
51. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:19–37.
52. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, Chen S, Kaur H, Capoor M, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med*. 2015 Feb;41(2):285–95.
53. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L, Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011 Apr;39(4):665–70.
54. Pemán J, Cantón E, Miñana JJC, Florez JA, Echeverria J, Ortega DN, et al. Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad al fluconazol de los aislamientos de hemocultivos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. *Rev Iberoam Micol*. 2011 Apr;28(2):91–9.
55. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med*. 2014 Jun;42(6):1423–32.
56. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20(4):O245–54.
57. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med*. 2014 Jun;42(6):1423–32.
58. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol*. 2010;36(1):1–53.

59. Almirante B, Cuenca-Estrella M. Candidemia: impacto de los estudios epidemiológicos en la terapéutica y en el pronóstico de una infección grave. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 May;29(5):325–7.
60. Simon J, Sun H-Y, Leong HN, Barez MYC, Huang P-Y, Talwar D, et al. Echinocandins in invasive candidiasis. *Mycoses*. 2013 Nov;56(6): 601–9.
61. Arnold HM, Micek ST, Shorr AF, Zilberberg MD, Labelle AJ, Kothari S, et al. Hospital resource utilization and costs of inappropriate treatment of candidemia. *Pharmacotherapy*. 2010 Apr;30(4):361–8.
62. Dodds Ashley E, Drew R, Johnson M, Danna R, Dabrowski D, Walker V, et al. Cost of invasive fungal infections in the era of new diagnostics and expanded treatment options. *Pharmacotherapy*. 2012 Oct;32(10):890–901.
63. Hassan I, Powell G, Sidhu M, Hart WM, Denning DW. Excess mortality, length of stay and cost attributable to candidaemia. *J Infect*. 2009 Nov;59(5):360–5.
64. Menzin J, Lang KM, Friedman M, Dixon D, Marton JP, Wilson J. Excess mortality, length of stay, and costs associated with serious fungal infections among elderly cancer patients: findings from linked SEER-Medicare data. *Value Health*. 2005 Mar;8(2):140–8.
65. Guzman RA, Tosti A, Hay R. Pharmacoeconomics—an aid to better decision-making. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Sep;19 Suppl 1:34-9.
66. Laverdière MM, Rotstein C. Economic evaluation of voriconazole for the treatment of candidemia in Canadian adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008 May;19(3):219-26.
67. Grau S, Salavert M, Carlos Pozo Laderas J, García Vargas M, Barrueta JA, Mir N. Cost-effectiveness of anidulafungin in confirmed candidaemia and other invasive *Candida* infections in Spain. *J Mycol Med*. 2013 Sep;23(3):155–63.
68. Auzinger G, Playford EG. Cost-effectiveness analysis of anidulafungin for the treatment of candidaemia and other forms of invasive candidiasis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:463.
69. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2472–82.
70. Reboli AC, Rotstein C, Kett DH, Maschio M, Cartier S, Chambers R, et al. Resource utilization and cost of treatment with anidulafungin or fluconazole for candidaemia and other forms of invasive candidiasis: focus on critically ill patients. *Pharmacoeconomics*. 2011 Aug;29(8):705–17.

71. Neoh CF, Liew D, Slavin M, Marriott D, Chen SCA, Morrissey O, et al. Cost-effectiveness analysis of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Aug;66(8):1906–15.
72. Cornely OA, Sidhu M, Odeyemi I, van Engen AK, van der Waal JM, Schoeman O. Economic analysis of micafungin versus liposomal amphotericin B for treatment of candidaemia and invasive candidiasis in Germany. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jun;24(6):1743–53.
73. Sidhu MK, van Engen AK, Kleintjens J, Schoeman O, Palazzo M. Cost-effectiveness analysis of micafungin versus caspofungin for treatment of systemic *Candida* infections in the UK. *Curr Med Res Opin.* 2009 Aug;25(8):2049–59.
74. Neoh CF, Liew D, Slavin MA, Marriott D, Chen SCA, Morrissey O, et al. Economic evaluation of micafungin versus caspofungin for the treatment of candidaemia and invasive candidiasis. *Intern Med J.* 2013 Jun;43(6):668–77.
75. Neoh CF, Liew D, Slavin MA, Marriott D, Chen SCA, Morrissey O, et al. Economic evaluation of micafungin vs. liposomal amphotericin B (LAmB) for the treatment of candidaemia and invasive candidiasis (IC). *Mycoses.* 2013 Sep;56(5):532–42.
76. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 May;29(5):345–61.
77. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2014 Apr 10;40(6):808–19.
78. Méan M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care. BioMed Central Ltd;* 2008;12(1):204.
79. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003 Sep 1;37(5):634–43.
80. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche H-U, Quan S-P, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 Dec;74(4):323–31.
81. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for *Candida* bloodstream infections in surgical

- intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis. Oxford University Press; 2001 Jul 15;33(2):177–86.
82. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 Apr;26(4):271–6.
  83. Salavert Lletí M, Jarque Ramos I, Pemán García J. Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínico-terapéuticas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006 Oct;24:36–45.
  84. Peman J, Almirante B. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por levaduras: papel de los nuevos antifúngicos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26:38–46.
  85. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. Clin Microbiol Infect. 2012 Dec;18 Suppl 7:9–18.
  86. Cuenca-Estrella M. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad fúngica invasora. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 May;30(5):257–64.
  87. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 May;29(5):345–61.
  88. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):1–50.
  89. León C, Álvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, León MÁ, Nolla J, Jordá R, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009 Mar;28(3):233–42.
  90. Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot J-P, Aho LS, et al. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. Intensive Care Med. 2005 Mar;31(3):393–400.
  91. Kuse E-R, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet. 2007 May 5;369(9572):1519–27.
  92. Eggimann P, Pittet D. *Candida* colonization index and subsequent

- infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med.* 2014 Oct;40(10):1429–48.
93. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, Shih S, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasive candidiasis: a review of the literature for the burns surgeon. *Burns.* 2011 Mar;37(2):181–95.
94. Fochtmann A, Forstner C, Hagmann M, Keck M, Muschitz G, Presterl E, et al. Predisposing factors for candidemia in patients with major burns. *Burns.* 2015 Mar;41(2):326–32.
95. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med.* 2013 Dec; 39(12): 2092–106.
96. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994 Dec;220(6):751–8.
97. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system (“*Candida* score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006 Mar;34 (3):730-7.
98. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses.* 2011 Jan;54(1):46–51.
99. Ostrosky-Zeichner L. Clinical prediction rules for invasive candidiasis in the ICU: ready for prime time? *Crit Care.* 2011;15(5):189.
100. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Sep;49(9):3640–5.
101. Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2005 Nov;31(11):1479–87.
102. Lipsett PA. Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients in surgical intensive care units: concepts and considerations. *Clin Infect Dis.* 2004 Oct 15;39 Suppl 4:193–9.
103. Zaragoza R, Pemán J, Salavert M, Viudes A, Solé A, Jarque I, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Dec;4(6):1261–80.

104. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 1;41(9):1242–50.
105. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc*. 2011 Aug;86(8):805–17.
106. Rani N, Sharma A, Gupta GK, Singh R. Imidazoles as potential antifungal agents: a review. *Mini Rev Med Chem*. 2013 Oct;13(11):1626–55.
107. Cornely OA, Vazquez J, De Waele J, Betts R, Rotstein C, Nucci M, et al. Efficacy of micafungin in invasive candidiasis caused by common *Candida* species with special emphasis on *non-albicans Candida* species. *Mycoses*. 2014 Feb;57(2):79–89.
108. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van der Host CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med*. 1994 Nov 17;331(20):1325–30.
109. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005 Oct 22-28;366(9495):1435–42.
110. Bizerra FC, Jimenez-Ortigosa C, Souza ACR, Breda GL, Queiroz-Telles F, Perlin DS, et al. Breakthrough Candidemia Due to Multidrug-Resistant *Candida glabrata* during Prophylaxis with a Low Dose of Micafungin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Mar 18;58(4):2438–40.
111. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1;45 (7): 883-93.
112. Kett DH, Cubillos GF. Anidulafungin in the treatment of patients with invasive candidiasis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Nov;32 Suppl 2: S99-102.
113. Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Apr;44(4):1108–11.
114. Manavathu EK, Ramesh MS, Baskaran I, Ganesan LT, Chandrasekar PH. A comparative study of the post-antifungal effect (PAFE) of amphotericin B, triazoles and echinocandins on *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Feb;53(2):386–9.

115. Glöckner A, Steinbach A, Vehreschild JJ, Cornely OA. Treatment of invasive candidiasis with echinocandins. *Mycoses*. 2009 Nov;52(6):476–86.
116. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. Elsevier; 2003 Apr 10;362(9390):1142–51.
117. Guinea J, Zaragoza Ó, Escribano P, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Sánchez-Reus F, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1529–37.
118. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005 Apr;43(4):1829–35.
119. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1; 48(5):503–35.
120. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 1;51(3):295–303.
121. Tavanti A, Hensgens LAM, Ghelardi E, Campa M, Senesi S. Genotyping of *Candida orthopsilosis* clinical isolates by amplification fragment length polymorphism reveals genetic diversity among independent isolates and strain maintenance within patients. *J Clin Microbiol*. 2007 May;45(5):1455–62.
122. Cantón E, Pemán J, Quindós G, Eraso E, Miranda-Zapico I, Álvarez M, et al. Prospective multicenter study of the epidemiology, molecular identification, and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* isolated from patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Dec;55(12):5590–6.
123. Wayne PA. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast, 3rd ed. M27-S3. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI. 2008.
124. Cantón E, Pemán J, Iñiguez C, Hervás D, Lopez-Hontangas JL, Pina-Vaz C, et al. Epidemiological cutoff values for fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole for six *Candida* species as determined by the colorimetric Sensititre YeastOne method. *J Clin Microbiol*. 2013 Aug;51(8):2691–5.

125. Espinel-Ingroff A, Alvarez-Fernandez M, Canton E, Carver PL, Chen SCA, Eschenauer G, et al. Multicenter study of epidemiological cutoff values and detection of resistance in *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin using the Sensititre YeastOne colorimetric method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Nov;59(11):6725–32.
126. Cantón E, Pemán J, Hervás D, Iñiguez C, Navarro D, Echeverria J, et al. Comparison of three statistical methods for establishing tentative wild-type population and epidemiological cutoff values for echinocandins, amphotericin B, flucytosine, and six *Candida* species as determined by the colorimetric Sensititre YeastOne method. *J Clin Microbiol*. 2012 Dec;50(12):3921–6.
127. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct 1;13(10):818.
128. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793–800.
129. Aguilar G, Delgado C, Corrales I, Izquierdo A, Gracia E, Moreno T, et al. Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: an observational study. *BMC Res Notes*. BioMed Central Ltd; 2015;8(1):491.
130. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, de Florentiis D, Sartor A, Scarparo C, et al. Clinical and therapeutic aspects of candidemia: a five year single centre study. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127534.
131. Ericsson J, Chryssanthou E, Klingspor L, Johansson AG, Ljungman P, Svensson E, et al. Candidaemia in Sweden: a nationwide prospective observational survey. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Apr;19(4):E218–21.
132. Hesstvedt L, Gaustad P, Andersen CT, Haarr E, Hannula R, Haukland HH, et al. Twenty-two years of candidaemia surveillance: results from a Norwegian national study. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Oct;21(10):938–45.
133. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2015;10(3):e0120452.
134. St-Germain G, Laverdiere M, Pelletier R, René P, Bourgault A-M, Lemieux C, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream *Candida* isolates in Quebec: Report on 453 cases between

- 2003 and 2005. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008 Jan;19(1):55–62.
135. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother*. 2012 May;67(5):1181–7.
136. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Feb;55(2):561–6.
137. Cantón E, Pemán J, Espinel-Ingroff A, Martín-Mazuelos E, Carrillo-Muñoz A, Martínez JP. Comparison of disc diffusion assay with the CLSI reference method (M27-A2) for testing in vitro posaconazole activity against common and uncommon yeasts. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Jan;61(1):135–8.
138. Renau Escrig AI, Salavert M, Vivó C, Cantón E, Pérez del Caz MD, Pemán J. Candidemia in major burns patients. *Mycoses*. 2016 Jun;59(6):391–8.
139. Zaragoza R, Ramírez P, Borges M, Pemán J. Puesta al día en la candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol*. 2016 Jul;33(3):145–51.
140. Viaggi B, Tascini C, Menichetti F. The definition of starting point for evaluation of timely adequate antifungal therapy. *Intensive Care Med*. 2014 Dec;40(12):1973.
141. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Cecilia T, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2014 May 8;40(6):839–45.
142. Maseda E, Rodríguez AH, Aguilar G, Pemán J, Zaragoza R, Ferrer R, et al. EPICO 3.0. Recommendations on invasive candidiasis in patients with complicated intra-abdominal infection and surgical patients with ICU extended stay. *Rev Iberoam Micol*. 2016 Oct-Dec;33(4):196-205.
143. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1445–56.
144. Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio M, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(10):1413–21.
145. Winston DJ, Limaye AP, Pelletier S, Safdar N, Morris MI, Meneses K, et al. Randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2014 Dec;14(12):2758–64.

146. Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect.* 2008 Feb;56(2):126–9.
147. Pfaller MA, Jones RN, Castanheira M. Regional data analysis of *Candida non-albicans* strains collected in United States medical sites over a 6-year period, 2006–2011. *Mycoses.* 2014 Oct;57(10):602–11.
148. Ramos A, Romero Y, Sánchez-Romero I, Fortún J, Paño JR, Pemán J, et al. Risk factors, clinical presentation and prognosis of mixed candidaemia: a population-based surveillance in Spain. *Mycoses.* 2016 Oct;59(10):636–43.
149. Huang L, Zhang YY, Sun LY. Time to positivity of blood culture can predict different *Candida* species instead of pathogen concentration in candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013 Jul;32(7):917–22.
150. Lai C-C, Wang C-Y, Liu W-L, Huang Y-T, Hsueh P-R. Time to positivity of blood cultures of different *Candida* species causing fungaemia. *J Med Microbiol.* 2012 May;61(Pt 5):701–4.
151. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Jul;38(1):65–9.
152. Govender NP, Patel J, Magobo RE, Naicker S, Wadula J, Whitelaw A, et al. Emergence of azole-resistant *Candida parapsilosis* causing bloodstream infection: results from laboratory-based sentinel surveillance in South Africa. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Jul;71(7):1994–2004.
153. Tortorano AM, Prigitano A, Dho G, Grancini A, Passera M, ECMM-FIMUA Study Group. Antifungal susceptibility profiles of *Candida* isolates from a prospective survey of invasive fungal infections in Italian intensive care units. *J Med Microbiol.* 2012 Mar;61(Pt 3):389–93.
154. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol.* 2008 Jan;46(1):150–6.
155. Diekema DJ, Messer SA, Boyken LB, Hollis RJ, Kroeger J, Tendolkar S, et al. In vitro activity of seven systemically active antifungal agents against a large global collection of rare *Candida* species as determined by CLSI broth microdilution methods. *J Clin Microbiol.* 2009 Oct;47(10):3170–7.
156. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008 Oct;21(4):606–25.

157. Kollef MH, Paiva J-A, Charles PE. Candidemia and non-candidemia related septic shock: are there differences between them? *Intensive Care Med.* 2014 Jul;40(7):1046–8.
158. Bruyère R, Quenot J-P, Prin S, Dalle F, Vigneron C, Aho S, et al. Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic *Candida* score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):385.
159. Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Soll DR, Pujol C, Pfaller MA, Richardson M, et al. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol.* 2005 Jun;43(6):2729–35.
160. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Apr;57(4):628–38.
161. Shorr AF, Chung K, Jackson WL. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: A meta-analysis\*. *Crit Care Med.* 2005 Sep; 33(9): 1928-35.
162. Timsit J-F, Chemam S, Bailly S. Empiric/pre-emptive anti-*Candida* therapy in non-neutropenic ICU patients. *F1000Prime Rep.* 2015 Feb 3 ;7(21):21.



## **VIII. ANEXOS.**



## ANEXO 1. Documentación del Comité de Ética e Investigación Sanitaria del HUP La Fe.



### DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LA LEY ORGÁNICA DE PROTECCIÓN DE DATOS 15/99

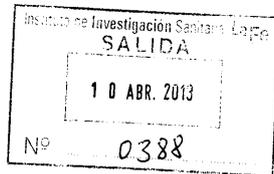
D/D<sup>a</sup> ANA MARIA MORET CALVO, con DNI nº 24387016R, como investigador/a principal del proyecto: *"REPERCUSIÓN DE LOS FACTORES CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS EN LA SELECCIÓN DE LA ESPECIE CAUSAL DE CANDIDEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO ADULTO EN UN HOSPITAL TERCIARIO"*

#### DECLARO:

- Que en el tratamiento de los datos de los pacientes, que se generen en el desarrollo del citado proyecto de investigación, se cumple la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999.
- Si se ha elaborado una base de datos con la información de los pacientes, se habrán disociado los datos que identifican al paciente (Se preservarán los datos de identificación personal del paciente, separándolos de los de carácter clínico-asistencial).

En Valencia a, 23 de ENERO de 2013

Fdo.: **El/la Investigador/a Principal**



Ana María Moret Carlvó  
Servicio de Anestesiología y Reanimación

*Asunto: Autorización Inicio Estudio.*

Valencia, 27 de Marzo de 2013.

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente**.

A la vista de los dictámenes emitidos, el Proyecto de Tesis titulado: "REPERCUSIÓN DE LOS FACTORES CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS EN LA SELECCIÓN DE LA ESPECIE CAUSAL DE CANDIDEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO ADULTO EN UN HOSPITAL TERCIARIO", puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,



Dr. José V. Castell, PhD., MD.  
Director General



Comisión de Investigación

**D. José Vte. Castell Ripoll**, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario La Fe de Valencia,

**INFORMA:**

Que el Proyecto de Tesis titulado: "REPERCUSIÓN DE LOS FACTORES CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS EN LA SELECCIÓN DE LA ESPECIE CAUSAL DE CANDIDEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO ADULTO EN UN HOSPITAL TERCIARIO" que presenta **Ana María Moret Calvo** del Servicio de Anestesiología y Reanimación, siendo el Director de Tesis el Dr. Juan José Camarena Minyana y el Tutor en el Hospital La Fe de Valencia el Dr. Javier Pemán García, contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse **positivamente** en cuanto a su viabilidad.



Valencia a 27 de Marzo de 2013.

**Comisión de Investigación.** Escuela de Enfermería – despacho 619.- Hospital Universitario La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009-Valencia. Spain  
Tel.: (+34) 96 1973313; Fax: (+34) 96 3494416. e-mail: cominvest\_lafe@gva.es



## DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **5 de Marzo de 2013**, el Proyecto de Tesis titulado **“REPERCUSIÓN DE LOS FACTORES CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS EN LA SELECCIÓN DE LA ESPECIE CAUSAL DE CANDIDEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO ADULTO EN UN HOSPITAL TERCIARIO.”**, con nº de registro **2013/0021**.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis, que presenta **Ana María Moret Calvo**, del servicio de Anestesiología y Reanimación, siendo el Director de Tesis el Dr. Juan José Camarena Minyana y el Tutor en el Hospital el Dr. Javier Pemán García.

Miembros del CEIB:

**Presidente:**

Dr. Juan B. Salom Sanvalero. (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

**Vicepresidente:**

Dr. José Vicente Cervera Zamora. (Hematología)

**Secretario:**

D. Serafín Rodríguez Capellán. (Asesor jurídico)

**Miembros:**

Dr. Melchor Hoyos García. (Gerente del Departamento de salud Valencia La Fe)

Dr. José Vicente Castell Ripoll. (Director de Investigación)

Dr. Salvador Aliño Pellicer. (Farmacólogo Clínico - Hospital U. i P. La Fe)

Dra. Remedios Clemente García. (Medicina Intensiva)

Dra. M<sup>a</sup> Luisa Martínez Triguero. (Análisis Clínicos)

Dr. José Luis Vicente Sánchez. (Jefe de sección - Unidad de Reanimación)

Dr. Isidro Vitoria Miñana. (Pediatria)

Dra. Belén Beltrán Niclós. (Medicina Digestiva)

Dra. Inmaculada Calvo Penadés. (Reumatología Pediátrica)

Dr. Alfredo José Perales Marin (Jefe de Servicio - Obstetricia)

Dra. Begoña Polo Miquel (Gastroenterología Pediátrica).

Dr. Enrique Viosca Herrero (Jefe de Servicio - Medicina Física y Rehabilitación)

Dra. Eugenia Pareja Ibars (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático).

Dr. Jaime Sanz Caballer (Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)



Dr. José Luis Ponce Marco (Unidad de Cirugía Endocrino Metabólica)  
Dr. José Antonio Aznar Lucea (Jefe de Unidad - Hemostasia y Trombosis)  
Dra. Pilar Sáenz González (Neonatología)  
Dr. Rafael Botella Estrada (Dermatología)  
Dr. José Luis Mullor Sanjose (Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Neurosensoriales)  
Dr. Francisco Javier Pemán García (Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)  
Dra. María José Gómez-Lechón Moliner (Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)  
Dr. Ramiro Jover Atienza. (Unidad de Bioquímica y Biología Molecular)  
Dra. María Tordera Baviera. (Farmacéutica del Hospital)  
D. Jesús Delgado Ochando. (Diplomado en Enfermería)

Lo que firmo en Valencia, a 5 de Marzo de 2013



Fdo.: Don Serafin Rodríguez Capellan  
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica

**ANEXO 2. Escala APACHE II** <sup>127</sup>

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	<b>36-38,4</b>	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		<b>70-109</b>		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		<b>70-109</b>		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	<b>12-24</b>	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		<b>&lt; 200</b>				
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	<b>7,33-7,49</b>		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	<b>130-149</b>		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	<b>3,5-5,4</b>	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		<b>0,6-1,4</b>		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	<b>30-45,9</b>		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	<b>3-14,9</b>		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
				<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>					
				Enfermedad crónica: Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NVHA) Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar Renal: diálisis crónica Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					

**ANEXO 3. Escala SOFA** <sup>128</sup>

Sistema orgánico	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratorio PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	<400	≤400	≤300	≤200 Con soporte	≤100 Con soporte
Coagulación plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Hígado bilirubina mg/d µmol/L	<1,2 <20	1,2-1,9 20-32	2,0-5,9 33-101	6,0-11,9	>11,9
Cardiovascular hipotensión	No	MAP<70	Dopa ≤5 o Dobutamina	Dopa > 5 Epi ≤ 0,1 Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Epi > 0,1 Norepi > 0,1
S. nervioso Escala Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal creatinina mg/dL µmol/L diuresis	<1,2 <110 -	1,2-1,9 110-170 -	2,0-3,43 171-299 -	,5-4,9 300-440 <0,5 L/día	>5 >440 <0,2 L/día

**ANEXO 4.** Análisis estadístico.

- Resumen del modelo, con las Odds ratio (exponente de los *Estimate Standard Error*) y sus intervalos de confianza al 95%, en el que se buscan asociaciones entre factores de riesgo con *C. parapsilosis* frente a otras especies de *Candida*:

	OR	2,5%	97,5%	Pr(> z )
Días de ingreso en UC previo día 0:	<b>2.0886043</b>	<b>1.41097328</b>	<b>3.1753580</b>	<b>0.000349 ***</b>
APACHE II día 0:	<b>0.9193650</b>	<b>0.85315386</b>	<b>0.9867885</b>	<b>0.022510 *</b>
SOFA día 0:	1.0399084	0.91664969	1.1839517	0.546657
Cirugía Urgente:	0.6751789	0.34722766	1.2988802	0.241471
EPOC:	0.5797378	0.27813768	1.2045599	0.143110
Inmunosupresión:	<b>4.1665886</b>	<b>1.07883399</b>	<b>18.6975355</b>	<b>0.047383 *</b>
Corticoterapia previa día 0:	0.7770426	0.25611922	2.3503211	0.652419
Diabetes Mellitus:	1.2521667	0.57465907	2.8073735	0.576240
IRC:	<b>0.1814177</b>	<b>0.04079235</b>	<b>0.6732494</b>	<b>0.015035*</b>
Cardiopatía:	0.5350138	0.27072584	1.0468830	0.068831
TCRR:	1.0871809	0.46963595	2.5859876	0.846802
Shock séptico:	0.5433588	0.27752303	1.0527483	0.071894
CVC colonizado:	<b>0.3617</b>	<b>0.1403</b>	<b>0.899</b>	<b>0.0309 *</b>
Candidemia brecha:	<b>4.158</b>	<b>1.4218</b>	<b>13.087</b>	<b>0.0109 *</b>

- Se realizó un test Chi cuadrado para valorar la asociación entre presencia de catéter venoso central y *C. parapsilosis* y haber recibido nutrición parenteral tanto central como periférica y *C. parapsilosis* y en ninguno se pudo demostrar asociación estadísticamente significativa ( $p=0,73$  y  $p=0,32$  respectivamente):

A) Especie de *Candida* y presencia de catéter venoso central:

	No	Si
<i>C. parapsilosis</i>	14 (9.45%)	134 (90.55%)
Otras especies	6 (7.14%)	78 (92.86%)

p-value =0.73

B) Especie de *Candida* y administración de nutrición parenteral central o periférica:

	No	NP Periférica	NP central
<i>C. parapsilosis</i>	12 (8.22%)	32(21.92%)	102 (69.86%)
Otras especies	3 (3.66%)	22 (26.82%)	57 (69.51%)

p-value=0.32

- Se realizó un modelo de regresión logística, con la Odds ratio, intervalo de confianza al 95% y valor de p (significación estadística) que se muestran a continuación para analizar los factores de riesgo asociados en concreto a las 2 especies de *Candida* más prevalentes en las UC del HUP La Fe, *C. parapsilosis* y *C. albicans*.

	OR	2,5%	97,5%	Pr(> z )
<b>Días de ingreso en UC previo día 0:</b>	2.3106000	1.47939932	3.7550218	0.0039**
<b>APACHE II día 0:</b>	0.9043709	0.83241411	0.9791389	0.0145*
SOFA día 0:	<b>1.1078626</b>	<b>0.95640243</b>	<b>1.2910348</b>	<b>0.1783</b>
<b>Cirugía Urgente:</b>	0.4930374	0.22756617	1.0360764	0.0661
EPOC:	<b>0.5903355</b>	<b>0.26172766</b>	<b>1.3385988</b>	<b>0.2030</b>
Corticoterapia previa día 0:	<b>2.4822543</b>	<b>0.82721574</b>	<b>8.5486295</b>	<b>0.1228</b>
<b>Diabetes Mellitus:</b>	<b>1.6593819</b>	<b>0.65782962</b>	<b>4.5092636</b>	<b>0.2984</b>
IRC:	0.2300575	0.04738619	0.9933532	0.0535
Cardiopatía:	<b>0.5967865</b>	<b>0.27686186</b>	<b>1.2752070</b>	<b>0.1829</b>
TCRR:	<b>0.8684494</b>	<b>0.33029635</b>	<b>2.3509090</b>	<b>0.7765</b>
<b>Shock séptico:</b>	0.4884265	0.22946958	0.22946958	0.0594
CVC colonizado:	<b>0.6684492</b>	<b>0.3334151</b>	<b>1.341090</b>	<b>0.2555</b>

- No hubo una relación estadísticamente significativa entre la edad y *C. parapsilosis sensu stricto* frente a *C. orthopsilosis* al realizar un modelo de regresión lineal:

Estimate	Pr(> t )
56,235	
2,209	0,592

- No hubo relación estadísticamente significativa entre haber recibido nutrición parenteral central o periférica y tener candidemia por *C. orthopsilosis* al realizar el test de Chi cuadrado, tampoco la diabetes mellitus fue un factor de riesgo que condicionara para alguna de las dos especies:

a) Nutrición parenteral (NP):

	NP central	NP periférica
<i>C. parapsilosis sensu stricto</i>	70%	22%
<i>C. orthopsilosis</i>	62%	25%

X-squared = 0.018792, p-value = **0.9906**

b) Diabetes Mellitus:

	No DM	Sí DM
<i>C. parapsilosis sensu stricto</i>	72%	27%
<i>C. orthopsilosis</i>	82%	17%

X-squared = 2.1986, df = 1, p-value = **0.1381**

- Sí que hubo una asociación estadísticamente significativa entre cardiopatía y candidemia por *C. orthopsilosis* frente a *C. parapsilosis sensu stricto*:

	No cardiopatía	Sí cardiopatía
<i>C. parapsilosis sensu stricto</i>	68%	32%
<i>C. orthopsilosis</i>	41%	59%

X-squared = 13.609, df = 1, -> p-value < **0.001**

- Hubo una asociación estadísticamente significativa entre *C. parapsilosis sensu stricto* y haber recibido tratamiento antifúngico empírico previo a la candidemia:

	No AF previo	Sí AF previo
<i>C. parapsilosis sensu stricto</i>	44%	56%
<i>C. orthopsilosis</i>	65%	35%

X-squared = 7.8731, df = 1, p-value = **0.005017**

- Al analizar la elección del tratamiento antifúngico dirigido, se contrastó si la elección de antifúngicos, una vez obtenida la confirmación microbiológica de la candidemia, se había establecido de forma similar en las dos UC que tuvieron más candidemias (UCI y Reanimación):

	Equinocandinas	Fluconazol	Anfo. B	Combinado
REA	57	47	6	18
UCI	16	13	2	6

- REA: Reanimación; ANFO. B: Anfotericina B

- Al aplicar el test estadístico Chi-cuadrado se obtuvo un p-valor = 0,98, lo que indica que no hubieron diferencias estadísticamente significativas en la elección de antifúngicos para el tratamiento específico de la candidemia en UCI y Reanimación.

- Se realizó también una regresión logística para valorar los factores de riesgo que se asociaban a una mayor mortalidad, obteniendo el siguiente modelo (COX REGRESSION) de variables asociadas a supervivencia:

	<i>Exp(coef)</i>	<i>Lower .95</i>	<i>Upper .95</i>	<i>Pr(&gt; z )</i>
<b>Días de ingreso en UC</b>	<b>0.9671</b>	<b>0.95316</b>	<b>0.9813</b>	<b>6.83e-06 ***</b>
Retirada CVC primeras 48h	0.7530	0.43160	1.3137	0.3178
<b>APACHE II día 0</b>	<b>1.0788</b>	<b>1.01984</b>	<b>1.1411</b>	<b>0.00815 **</b>
Cirugía urgente:	0.7839	0.44850	1.3700	0.39262
IRC:	1.3453	0.44038	4.1094	0.60269
NPT periférica	1.2792	0.34507	4.7424	0.71260
NPT central	0.9577	0.26976	3.4003	0.94675
TCRR	1.4630	0.80547	2.6572	0.21147
CVC	1.5469	0.43750	5.4693	0.49839
Otras colonizaciones	0.8145	0.47935	1.3840	0.44814
<b>Antifúngico previo día 0</b>	<b>2.0359</b>	<b>1.13698</b>	<b>3.6457</b>	<b>0.01676 *</b>
<b>Antifúngico específico</b>	<b>0.1272</b>	<b>0.05694</b>	<b>0.2842</b>	<b>4.98e-07 ***</b>

- Para valorar si había asociación entre la aplicación de ventilación mecánica prolongada a los pacientes con candidemia y una mayor mortalidad, realizamos un Chi-cuadrado.

	<b>No éxitos</b>	<b>Sí éxitos</b>
No ventilación mecánica	8 (6.6%)	3 (2.6%)
Sí ventilación mecánica	113 (93.4%)	110 (97.35%)

p-value=0.32

- También se evaluó la influencia del tratamiento escogido en la mortalidad, con una regresión logística en la que se buscaba asociación entre el tratamiento escogido y a supervivencia. Pero como se puede ver a continuación, no se pudo comprobar asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y la elección del tratamiento, ya sea empírico, o específico, en nuestro estudio.

a) Antifúngico administrado empíricamente previo al día 0, en base clínica y por factores de riesgo:

AF * previo día 0	<i>xp(coef)</i>	<i>exp(-coef)</i>	<i>lower .95</i>	<i>upper .95</i>	<i>z Pr(&gt; z )</i>
FLUCONAZOL	0.4332	2.308	0.15262	1.230	0.116
EQUINOCANDINAS	0.3963	2.523	0.11928	1.317	0.131

- AF: antifúngico

b) Antifúngico administrado de forma específica, una vez se dispuso de la confirmación microbiológica:

AF * específico	<i>xp(coef)</i>	<i>exp(-coef)</i>	<i>lower .95</i>	<i>upper .95</i>	<i>Pr(&gt; z )</i>
FLUCONAZOL	0.8936	1.119	0.23921	3.338	0.867
EQUINOCANDINAS	0.5872	1.703	0.16453	2.096	0.412
COMBINADO	0.3301	3.029	0.06095	1.788	0.199

\* AF: antifúngico